



MARCELO MIRANDA DE OLIVEIRA LIMA

**CIRURGIA BARIÁTRICA E EXÉRESE DE TECIDO ADIPOSE VISCERAL
(OMENTECTOMIA): EFEITOS SOBRE A SENSIBILIDADE À INSULINA E
A FUNÇÃO DA CÉLULA BETA EM HUMANOS**

*BARIATRIC SURGERY AND EXERESIS OF VISCERAL ADIPOSE TISSUE
(OMENTECTOMY): EFFECTS ON INSULIN SENSITIVITY AND
BETA CELL FUNCTION IN HUMANS*

CAMPINAS

2015



UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS

Faculdade de Ciências Médicas

MARCELO MIRANDA DE OLIVEIRA LIMA

CIRURGIA BARIÁTRICA E EXÉRESE DE TECIDO ADIPOSEO VISCERAL
(OMENTECTOMIA): EFEITOS SOBRE A SENSIBILIDADE À INSULINA E
A FUNÇÃO DA CÉLULA BETA EM HUMANOS

*BARIATRIC SURGERY AND EXERESIS OF VISCERAL ADIPOSE TISSUE
(OMENTECTOMY): EFFECTS ON INSULIN SENSITIVITY AND
BETA CELL FUNCTION IN HUMANS*

Tese apresentada à Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas como parte dos requisitos exigidos para a obtenção do título de Doutor em Clínica Médica, na área de concentração Clínica Médica.

Thesis presented to the Faculty of Medical Sciences of the University of Campinas in partial fulfillment of the requirements for the degree of Doctor, in the area of Internal Medicine, in the concentration area of Internal Medicine.

ORIENTADOR: PROF. DR. BRUNO GELONEZE NETO

ESTE EXEMPLAR CORRESPONDE À VERSÃO FINAL
DA TESE DEFENDIDA PELO ALUNO
MARCELO MIRANDA DE OLIVEIRA LIMA,
E ORIENTADO PELO PROF. DR. BRUNO GELONEZE NETO.

CAMPINAS

2015

Ficha catalográfica
Universidade Estadual de Campinas
Biblioteca da Faculdade de Ciências Médicas
Maristella Soares dos Santos - CRB 8/8402

L628c Lima, Marcelo Miranda de Oliveira, 1977-
Cirurgia bariátrica e exérese de tecido adiposo visceral (omentectomia) :
efeitos sobre a sensibilidade à insulina e a função da célula beta em humanos /
Marcelo Miranda de Oliveira Lima. – Campinas, SP : [s.n.], 2015.

Orientador: Bruno Geloneze Neto.
Tese (doutorado) – Universidade Estadual de Campinas, Faculdade de
Ciências Médicas.

1. Cirurgia bariátrica. 2. Tecido adiposo - Cirurgia. 3. Obesidade. 4. Insulina -
Metabolismo. 5. Células secretoras de insulina. I. Geloneze Neto, Bruno. II.
Universidade Estadual de Campinas. Faculdade de Ciências Médicas. III. Título.

Informações para Biblioteca Digital

Título em outro idioma: Bariatric surgery and exeresis of visceral adipose tissue
(omentectomy) : effects on insulin sensitivity and beta cell function in humans

Palavras-chave em inglês:

Bariatric surgery

Adipose tissue - Surgery

Obesity

Insulin - Metabolism

Insulin-Secreting cells

Área de concentração: Clínica Médica

Titulação: Doutor em Clínica Médica

Banca examinadora:

Bruno Geloneze Neto [Orientador]

Maria Teresa Zanella

Sandra Roberta Gouveia Ferreira Vivolo

Andrei Carvalho Sposito

Lício Augusto Velloso

Data de defesa: 23-02-2015

Programa de Pós-Graduação: Clínica Médica

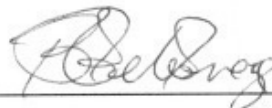
BANCA EXAMINADORA DA DEFESA DE DOUTORADO

MARCELO MIRANDA DE OLIVEIRA LIMA

ORIENTADOR(A): PROF(A). DR(A). BRUNO GELONEZE NETO

MEMBROS:

1. PROF(A). DR(A). BRUNO GELONEZE NETO



2. PROF(A). DR(A). MARIA TERESA ZANELLA



3. PROF(A). DR(A). SANDRA ROBERTA GOUVEIA FERREIRA VIVOLO



4. PROF(A). DR(A). ANDREI CARVALHO SPOSITO



5. PROF(A). DR(A). LÍCIO AUGUSTO VELLOSO



Programa de Pós-Graduação em Clínica Médica da Faculdade de Ciências Médicas da
Universidade Estadual de Campinas.

Data: 23 de fevereiro de 2015

A obesidade visceral está associada à resistência à insulina, à presença de síndrome metabólica, à presença do diabetes tipo 2 e risco cardiovascular e a mortalidade elevados. Entretanto, não está claro se existe uma relação causal. A ressecção cirúrgica (exérese) do tecido adiposo visceral (TAV) é um modelo experimental para esclarecer esta questão. Em modelos animais, este procedimento melhora a tolerância a glicose, a sensibilidade à insulina (SI), a função de célula beta, o perfil lipídico e o perfil de adipocinas. A omentectomia tem sido combinada com a cirurgia bariátrica em humanos para estudar seus efeitos sobre estes parâmetros metabólicos, com resultados controversos. A hipótese é que: o acúmulo excessivo de gordura no TAV é causa de disfunções metabólicas tais como a redução da SI e da função da célula beta; e a omentectomia reverte estas disfunções. O objetivo deste estudo foi avaliar os efeitos da omentectomia sobre a SI, a função da célula beta, perfil lipídico, adipocinas e marcadores inflamatórios. De forma prospectiva, vinte mulheres, em menacme, com obesidade grau III e síndrome metabólica, foram randomizadas para submeter-se ao *bypass* gástrico (RYGBP) isolado (grupo-controle, CT) ou combinado à omentectomia total (grupo OM). Sensibilidade à insulina (SI: índice M, obtido por *clamp* euglicêmico-hiperinsulinêmico), resposta aguda da insulina à glicose (acute insulin response = AIR, obtida pelo teste de tolerância à glicose intravenosa), disposition index (DI = AIR · M), perfil lipídico, perfil de adipocinas (leptina, adiponectina, resistina, visfatina, interleucina-6, TNF- α , MCP-1), proteína C-reativa ultra-sensível (PCR), composição corporal e ecografia da gordura abdominal foram estudados pré-cirurgia (basal) e 1, 6-8 e 12-15 meses pós-cirurgia. A omentectomia foi associada a maior perda de peso em todos os tempos avaliados [OM vs CT, 1, 6-8 e 12-15 meses pós cirurgia, respectivamente: -12,6 (2,5) vs -9,3 (2,5) kg ($p < 0,05$); -34,2 (4,3) vs -28,4 (6,2) kg ($p < 0,05$); -42,8 (5,4) vs -35,5 (6,8) kg ($p < 0,05$)]. A SI melhorou de forma similar em ambos os grupos [M (umol/kg_{massa magra}/min) em OM vs CT - basal, 1, 6-8, and 12-15 meses pós-cirurgia, respectivamente: 25,0 (7,6) vs 28,2 (6,5); 22,4 (8,3) vs 22,7 (3,5) (não significativo vs basal, em ambos os grupos); 46,6 (13,2) vs 38,6 (9,4); 54,6

(11,1) vs 50,1 (17,6) ($p < 0,01$ vs basal, em ambos os grupos, 6-8 e 12-15 meses pós-cirurgia)]. A omentectomia foi associada a níveis menores de PCR 12-15 meses pós-cirurgia mas não influenciou adipocinas e outros parâmetros metabólicos. Entre os pacientes sem diabetes, a omentectomia foi associada a manutenção da AIR após 12-15 meses, em relação ao basal (em oposição a diminuição no grupo-controle) e maior DI após 6-8 e 12-15 meses. Embora a omentectomia não tenha potencializado o efeito do RYGBP sobre a SI e as adipocinas, ela foi associada a maior secreção de insulina, maior perda de peso e menores níveis de PCR.

The visceral fat is linked to insulin resistance, the metabolic syndrome, type 2 diabetes and an increased cardiovascular risk, but it is not clear whether it has a causative role. Surgical resection of visceral adipose tissue (VAT) is a research model to address this issue. In animal models, it has been shown to improve glucose tolerance, insulin sensitivity (IS), beta cell function, lipids and adipokine profile. The omentectomy has been combined to bariatric surgery in humans in order to study its effects on these metabolic parameters with controversial results. The hypothesis is that: the excessive fat depot in the VAT is the cause of metabolic dysfunctions such as lower IS and lower beta cell function; and omentectomy reverses these dysfunctions. The objective of this study was to evaluate the effects of omentectomy on IS, beta cell function, lipid profile, adipokines and inflammatory markers. Twenty premenopausal women with metabolic syndrome and grade III obesity were prospectively randomized to undergo Roux-en-Y gastric bypass (RYGBP) either alone or combined with total omentectomy. Insulin sensitivity (IS: M index, from the euglycemic-hyperinsulinemic clamp), acute insulin response to glucose (AIR; intravenous glucose tolerance test), disposition index ($DI = AIR \cdot M$), lipid profile, adipokine profile (leptin, adiponectin, resistin, visfatin, interleukin-6, TNF- α , MCP-1), ultra-sensitive C-reactive protein (CRP), body composition, and abdominal fat echography were assessed prior to surgery and 1, 6-8, and 12-15 months post-surgery. Omentectomy was associated with greater weight loss at all time points [OM vs CT, 1, 6-8, and 12-15 months post-surgery, respectively: -12.6 (2.5) vs -9.3 (2.5) kg ($p < 0.05$); -34.2 (4.3) vs -28.4 (6.2) kg ($p < 0.05$); -42.8 (5.4) vs -35.5 (6.8) kg ($p < 0.05$)]. IS improved similarly in both groups [M ($\mu\text{mol/kg}_{\text{free fat mass}}/\text{min}$) in OM vs CT, at baseline, 1, 6-8, and 12-15 months post-surgery, respectively: 25.0 (7.6) vs 28.2 (6.5); 22.4 (8.3) vs 22.7 (3.5) (no significant difference vs baseline, for both groups); 46.6 (13.2) vs 38.6 (9.4); 54.6 (11.1) vs 50.1 (17.6) ($p < 0.01$ vs baseline, for both groups at 6-8 and 12-15 months post-surgery)]. Omentectomy was associated to lower CRP [(0.05 (0.05) vs 0.26 (0.23) mg/L, $p < 0.001$] after 12-15 months but it did not influence adipokines and

other metabolic parameters. Among non-diabetic subjects, omentectomy was associated with a maintenance of baseline AIR after 12-15 months (as opposed to lowering of AIR in the control group) and a greater DI after 6-8 and 12-15 months. Although omentectomy did not enhance the effect of RYGBP on insulin sensitivity and adipokines, it was associated with a greater insulin secretion, a greater weight loss, and lower CRP.

RESUMO.....	vii
ABSTRACT.....	ix
1. INTRODUÇÃO.....	1
1.1. OBESIDADE CENTRAL E RISCO CARDIOMETABÓLICO	1
1.1.1. Obesidade central e síndrome metabólica	2
1.2. ANATOMIA E FISIOLOGIA DO TECIDO ADIPOSEO VISCERAL.....	5
1.2.1. O omento maior	6
1.2.2. Histologia do omento maior	7
1.2.3. Ativação do omento maior	8
1.3. ATIVIDADE HORMONAL DO TECIDO ADIPOSEO.....	9
1.3.1. Adipocinas e marcadores inflamatórios	10
1.4. OBESIDADE VISCERAL E RISCO CARDIOMETABÓLICO: RELAÇÃO CAUSAL OU EPIFENÔMENOS?	15
1.5. TEORIAS DA FISIOPATOLOGIA DO TECIDO ADIPOSEO VISCERAL	17
1.5.1. Teoria mecânica.....	17
1.5.2. Teoria portal	18
1.5.3. Teoria hormonal (o papel das adipocinas).....	20
1.5.4. Teoria da síndrome da gordura ectópica	22
1.6. EFEITOS METABÓLICOS DA CIRURGIA BARIÁTRICA	25
1.6.1. Efeitos metabólicos da perda de peso.....	26
1.6.2. Efeitos metabólicos da restrição calórica	27
1.6.3. Modulação dos peptídeos gastrointestinais	28
1.6.4. Modulação das adipocinas.....	31
1.6.5. Aumento da sensibilidade à insulina	33
1.6.6. Aumento da secreção de insulina	34
1.7. EFEITOS METABÓLICOS DA EXÉRESE DE TECIDO ADIPOSEO	35
1.7.1. Exérese do tecido adiposo subcutâneo em modelos animais e humanos	35
1.7.2. Estudos metabólicos sobre a exérese de tecido adiposo visceral em ratos.....	36
1.7.3. Estudos metabólicos sobre a exérese de tecido adiposo visceral em cães	39
1.7.4. Estudos metabólicos sobre a exérese de tecido adiposo visceral em seres humanos	40

1.8. MÉTODOS DE AVALIAÇÃO DA SENSIBILIDADE À INSULINA E DA FUNÇÃO DA CÉLULA BETA	47
1.8.1. Sensibilidade à insulina.....	47
1.8.2. Função da célula beta	51
2. JUSTIFICATIVA E OBJETIVOS.....	57
2.1. JUSTIFICATIVA.....	57
2.2. OBJETIVO PRINCIPAL	57
2.3. OBJETIVOS ESPECÍFICOS	57
2.4. HIPÓTESES	58
3. RESULTADOS – ARTIGO PUBLICADO	61
4. DISCUSSÃO.....	71
4.1. PRINCIPAIS ACHADOS DO ESTUDO	71
4.2. FUNÇÃO DA CÉLULA BETA	71
4.3. SENSIBILIDADE À INSULINA	74
4.4. LIPÍDIOS, ADIPOCINAS E FATORES INFLAMATÓRIOS	75
4.5. PROTEÍNA C-REATIVA	76
4.6. ADIPOSIDADE	77
4.7. LIMITAÇÕES DO MODELO EXPERIMENTAL DE OMENTECTOMIA.....	79
5. CONCLUSÃO.....	81
6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	83
7. ANEXOS.....	101

DEDICATÓRIA:

À minha Esposa, Fernanda;

aos meus Filhos, Gabriel, Augusto e Henrique; aos meus Pais, Ester e Paulo

AGRADECIMENTOS

- Aos Orientadores (na tese e na vida), Prof. Dr. Bruno Geloneze e Prof. Dr. José Carlos Pareja.
- Às voluntárias que participaram do estudo com muita paciência e dedicação.
- Aos colaboradores do LIMED (GASTROCENTRO-UNICAMP), do presente e do passado, cuja amizade, sabedoria e solidariedade contribuíram para o presente trabalho (ordem alfabética): Ana Carolina Vasques, Ana Cláudia Fellici, Antônio Calixto, Áurea, Carla Fiori, Christiane Stabe, Cleliane, Daniela Regiani, Daniela Schiavo, Daniela Tezoto, Daniella Camilo, Denise Orlandi, Eleonora Comuci, Ellen Carnielli, Fernanda Filgueira, Fernanda Satake, Giselle Lambert, Luciana Umeda, Prof. Dr. Marcos Tambascia, Maria Saúde Oliveira, Sylka Rodovalho.
- À equipe do Ambulatório de Cirurgia de Obesidade do HC-UNICAMP, pelo apoio na execução de procedimentos e suporte dedicado às voluntárias: Cirurgiões Prof Dr Elinton Chaim, Ewerton, Martinho e Murilo; Psicóloga Marisa; Nutricionista Salete; Assistente Social Jane; Enfermeira Raquel e equipe de enfermagem.
- À equipe da Unidade Metabólica do HC-UNICAMP, onde tudo começou: Prof Dra Sarah Monte Alegre, Prof Dra Elza Muscelli, Brenno, Daniela, Aglécio, Conceição e Ester.
- Aos pesquisadores do Laboratório de Biologia Molecular da FCM-UNICAMP, pelo suporte intelectual e colaboração científica: Prof Dr Mario Saad, Prof Dr Lício Velloso e Dra Mirian Ueno.
- Ao pesquisador colaborador, Prof Dr Jamal Baracat (Serviço de Ultrassonografia – Depto. de Radiologia - HC-UNICAMP).
- Ao Prof Dr Steven Kahn e à Dra Kristina Utzchneider, da Universidade de Washington (Seattle), por sua colaboração, dedicação e discussões científicas.
- À FAPESP, financiadora do projeto de pesquisa.
- À minha esposa Fernanda, pela dedicação, compreensão, estímulo constante e discernimento prático e científico.

1. INTRODUÇÃO

1.1. OBESIDADE CENTRAL E RISCO CARDIOMETABÓLICO

A associação entre a obesidade de distribuição corporal central (andróide, superior, abdominal) e o risco de doenças crônicas, como aterosclerose e DM2, é observada desde meados do século XX (VAGUE, 1947 e 1956). Estudos transversais e prospectivos confirmaram essa associação em ambos os sexos e identificaram um aumento da mortalidade nas populações acometidas (FONTBONNE E COL., 1992; FOLSOM E COL., 1993; KALMIJN E COL., 1999). Ao contrário, a distribuição glúteo-femoral (ginecóide, inferior) é menos prejudicial e pode conferir proteção metabólica (BJORNTORP, 1988; KISSEBAH & KRAKOWER, 1994). Estudos de intervenção clínica com o objetivo de redução da adiposidade corroboram os dados epidemiológicos: a melhora dos marcadores cardiometabólicos é proporcional à redução da gordura visceral (SMITH & ZACHWIEJA, 1999).

A resistência à insulina (RI) é mais freqüente na obesidade central, mesmo em populações com faixa de IMC normal. Reaven (1988) propôs que a RI é o fator central para uma série de alterações metabólicas associadas ao desenvolvimento de diabetes mellitus tipo 2 e aterosclerose, posteriormente consagrada como Síndrome Metabólica. Em alguns estudos a síndrome metabólica mostrou baixa sensibilidade em predizer RI (FREEDLAND, 2004). Por sua vez, a obesidade abdominal tem associação com fatores de risco metabólico e cardiovascular independente da RI (CARR E COL., 2004, BOORSMA E COL., 2008).

A partir da década de 80, a tomografia computadorizada e a ressonância nuclear magnética permitiram estudar os compartimentos de gordura abdominal *in vivo*. A obesidade central caracteriza-se pela expansão dos tecidos adiposos subcutâneo e intra-abdominal (visceral) e a proporção entre esses compartimentos é variável, associada a um espectro de fenótipos metabólicos

entre dois opostos: indivíduos de peso normal metabolicamente obesos (com excesso de gordura visceral) e indivíduos obesos metabolicamente normais (com pouca gordura visceral) (FREEDLAND, 2004).

Diversas teorias buscam a explicar os efeitos fisiopatológicos da obesidade visceral, porém uma forte associação patológica não significa causalidade. A gordura abdominal, visceral ou subcutânea, poderia ser uma dentre múltiplas expressões clínicas concomitantes causados por outro(s) fator(es) em comum.

A exérese de tecido adiposo visceral (TAV), com preservação da massa corporal e da massa adiposa total, é considerada o modelo experimental ideal para explorar esta questão. Em seres humanos, a exérese do omento maior, ou omentectomia, é um procedimento relativamente fácil e seguro para esta finalidade.

1.1.1. Obesidade central e síndrome metabólica

A RI é mais freqüente na obesidade central, mesmo em populações com faixa de IMC normal. Reaven (1988) propôs que a RI é o fator central para uma série de alterações metabólicas associadas ao desenvolvimento de DM2 e aterosclerose, constituindo a Síndrome X de Reaven ou Síndrome da Resistência a Insulina, posteriormente consagrada como síndrome metabólica.

Diversas definições de síndrome metabólica foram propostas: Organização Mundial de Saúde (OMS) (WHO, 1999); *European Group for the Study of Insulin Resistance Adult Treatment Panel* (EGIR) (BECK-NIELSEN E COL., 1999); *National Cholesterol Education Program Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel)* (NCEP/ATP III) (*Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults*, 2001); *American Association of Clinical Endocrinologists* (AACE) (BLOOMGARDEN, 2002); *American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute*

(AHA/NCLBI) (GRUNDY E COL., 2005), e *International Diabetes Federation* (IDF) (ALBERTI E COL., 2006). Elas coincidem nos seguintes critérios: sobrepeso/obesidade ou obesidade abdominal; distúrbios do metabolismo glicêmico; hipertrigliceridemia e/ou HDL-colesterol baixo; e hipertensão arterial sistêmica (HAS). O agrupamento de três achados anormais dentre cinco definem a síndrome metabólica em um indivíduo (QUADRO 1).

A obesidade abdominal foi estabelecido como o critério central e obrigatório na mais recente (2006) destas definições, elaborada pela IDF. Em 2009, diversas sociedades médicas buscaram harmonizar os critérios de definição da síndrome metabólica [*Joint Interim Statement: IDF; NHLBI; AHA; World Heart Federation (WHF); International Atherosclerosis Society (IAS); and International Association for the Study of Obesity (IASO)*]. Neste consenso, não há um critério obrigatório (como foi a obesidade central, na definição da IDF, em 2006), porém a medida da cintura abdominal continuaria como uma importante ferramenta de triagem (ALBERTI E COL., 2009).

A RI é presumida a partir da identificação da síndrome mas sua mensuração direta ou indireta não é obrigatória em todas as definições. A RI pode ser medida pelo *clamp* euglicêmico-hiperinsulinêmico, considerado o teste padrão-ouro (WHO, 1999); estimada pela hiperinsulinemia de jejum; presumida pela obesidade central ou presumida pela própria concorrência dos fatores que compõem a síndrome.

Em alguns estudos a síndrome metabólica mostrou baixa sensibilidade em predizer RI (FREEDLAND, 2004). Por sua vez, a obesidade abdominal tem associação com fatores de risco metabólico e cardiovascular independente da RI (CARR E COL., 2004, BOORSMA E COL., 2008).

QUADRO 1. Critérios de obesidade e fatores obrigatórios para a definição de síndrome metabólica segundo diversos consensos.

Definição	Fator obrigatório	Critério de sobrepeso/obesidade
OMS, 1999	Resistência à insulina (<i>clamp</i>) ou disglícemia + 2 fatores	IMC ≥ 30 ou relação cintura/quadril $>0,90$ (♂) e $>0,85$ (♀)
EGIR (<i>European Group for the Study of Insulin Resistance</i>), 1999	Resistência à insulina (<i>clamp</i> ou hiperinsulinemia de jejum) + 2 fatores	Cintura ≥ 94 cm (♂) e ≥ 80 cm (♀)
NCEP/ATP III, 2001; atualizado por AHA/NHLBI, 2005	Qualquer combinação de 3 fatores	Cintura > 102 cm (♂) e > 88 cm (♀)
AACE (<i>American Association of Clinical Endocrinologists</i>), 2003	Julgamento clínico para escolher fatores de risco (sugere-se 1) e parâmetros (sugerem-se 2)	IMC ≥ 25 ou cintura > 102 cm (♂) e > 88 cm (♀)
IDF (<i>International Diabetes Federation</i>), 2006	Cintura abdominal aumentada + 2 fatores	Cintura ≥ 94 cm (♂) e ≥ 80 cm (♀) (origem europeia, africana ou do Oriente Médio); ≥ 90 cm (♂) e ≥ 80 cm (♀) (origem asiática ou das Américas Central e do Sul)
Joint Interim Statement (IDF; NHLBI; AHA; WHF; IAS; IASO), 2009	Qualquer combinação de 3 fatores	Critérios da IDF ou da AHA/NHLBI para origem europeia; critérios da IDF para origem não-europeia

1.2. ANATOMIA E FISIOLOGIA DO TECIDO ADIPOSEO VISCERAL

O tecido adiposo visceral (TAV) ou intra-abdominal pode ser classificado, conforme seus compartimentos, em intraperitoneal e extraperitoneal. O intraperitoneal subdivide-se em mesentérico e omental e o extraperitoneal subdivide-se em pré-peritoneal (entre a fáscia interna dos músculos e o peritônio) e retroperitoneal (concentrado principalmente nas regiões perirrenal, periaórtica e peripancreática).

O TAV considerado nos estudos metabólicos geralmente limita-se à gordura intraperitoneal entre a borda superior do fígado e um nível vertebral abaixo de L4-L5. Essa delimitação exclui o TAV intrapélvico, composto de gorduras intra e extraperitoneais.

A gordura intraperitoneal tem capacidade de expansão maior que a retroperitoneal. A maior variação ocorre no omento, de 100 g a mais 3 kg, enquanto a gordura mesentérica pode variar de 0,5 a 2 kg. Em geral, o TAV tem maior acúmulo em homens (até 20% da gordura corporal) do que em mulheres (5-8%). Segundo a Teoria Portal, a drenagem venosa para o sistema portal é responsável pelos distúrbios metabólicos encontrados na obesidade abdominal pois o fígado sofreria uma sobrecarga de ácidos graxos livres (AGL) e outros sinais hormonais e inflamatórios provenientes do TAV.

O TAV extraperitoneal é mais difícil de ser delimitado por imagem. Normalmente sua avaliação limita-se ao TAV retroperitoneal, que pode ser separado por linhas arbitrárias ou pela identificação das fáscias em exames de maior resolução. Seu peso varia de 0,5 a 2kg na média da população (FRAYN 2000). O tecido pré-peritoneal também pode ser identificado, mas tem pequeno volume e distribuição irregular. O TAV retroperitoneal, não tem associação com a resistência à insulina (RI) (FRAYN, 2000). Uma explicação teórica é sua drenagem venosa para a veia cava inferior, em oposição à drenagem portal do tecido intraperitoneal, e possivelmente uma atividade biológica diferente.

1.2.1. O omento maior

O omento maior (grande omento, grande epíplon) é uma prega mesentérica ricamente vascularizada, com grandes lóbulos de gordura e presença abundante de células inflamatórias. Esse tecido é uma fonte de fatores imunológicos, angiogênicos e hemostáticos, com capacidade de atenuar o avanço séptico na peritonite e auxiliar na regeneração de outros tecidos.

O tamanho do grande omento humano é extremamente variável em ambos os sexos (STRAUCH E YU, 2006). Em média, tem 25 cm de comprimento (14-36 cm) e 25cm de largura (23-46 cm) e pesa de 100-150 g em pessoas magras a até 3 kg na obesidade central (FRAYN, 2000).

O omento é irrigado pelas artérias epiplóicas (ou omentais), que são ramos de um arco anastomótico formado pelas artérias gastroepiplóicas direita (dominante) e esquerda (mais curta) e localizado entre os folhetos omentais, junto à grande curvatura gástrica (Figura 1).

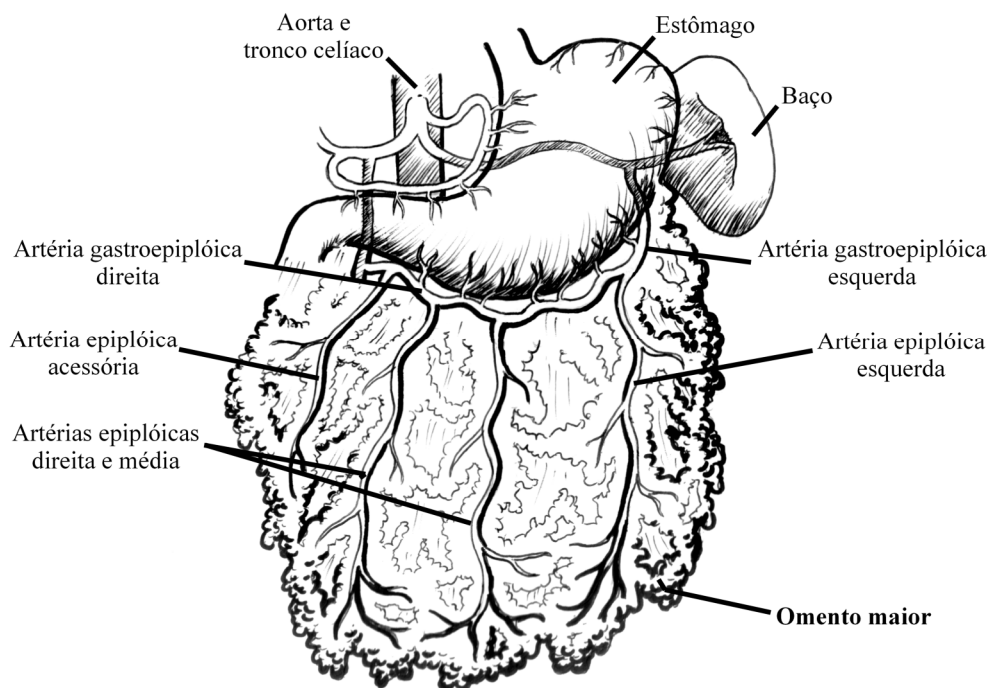


Figura 1 – Esquema representativo da rede arterial do omento maior (desenho do autor).

As artérias epiplóicas direita e média emergem da artéria gastroepiplóica direita e a artéria epiplóica esquerda, da artéria gastroepiplóica esquerda, e descem retilinearmente, com uma mínima arborização que nutre a camada anterior do omento. Essa característica facilita o isolamento cirúrgico dos ramos para utilização em enxertos. Os ramos terminais das três artérias epiplóicas aprofundam-se, da camada anterior para a posterior, e formam a rede arterial do grande omento ou arco epiplóico magno de Barkow (DEUTSCH, 1971). Uma quarta artéria, chamada epiplóica acessória, emerge da porção proximal da artéria gastroepiplóica direita mas não se junta à rede arterial. O retorno venoso acompanha o trajeto das artérias, drenando para o sistema portal.

1.2.2. Histologia do omento maior

A estrutura microscópica do omento constitui-se de duas folhas mesoteliais entre as quais há adipócitos, tecido conjuntivo frouxo e células das linhagens fagocitária e linfocitária. Áreas finas (translúcidas) intercalam-se com aglomerados de tecido adiposo (WILKOSZ, 2005). As áreas translúcidas são pouco vascularizadas e fenestradas e provavelmente tem funções de transporte de fluidos e solutos e adesão a áreas inflamadas. As regiões gordurosas são ricamente vascularizadas e contêm múltiplos folículos linfóides esbranquiçados, conhecidos como *milky spots* (“manchas lácteas”) devido a sua coloração branco-leitosa, onde há proliferação e maturação de macrófagos e linfócitos B.

Esses órgãos linfóides tem uma rica microvasculatura de aspecto glomerular, poros (estomas) na camada conjuntiva e fenestras no revestimento mesotelial, particularidades que facilitam as trocas humorais e a migração de células de defesa entre a cavidade peritoneal, o omento e a corrente sanguínea. Células mesoteliais, macrófagos (70%), células B (10%), células T (10%) e mastócitos intercalam-se em camadas. Os macrófagos desenvolvem-se nos próprios folículos, e são encontrados em diversas fases de maturação desde o início de seu desenvolvimento fetal.

1.2.3. Ativação do omento maior

A ativação do omento maior é uma resposta à inflamação com o incremento do fluxo sanguíneo, a expansão estromal, a produção de substâncias hemostáticas, inflamatórias, quimiotáticas e angiogênicas, que inclui os fatores de crescimento endotelial (VEGF), fibroblástico básico (bFGF) e transformador β -1. A aderência ao local agredido ocorre por pontes de fibrina e permite a transposição de leucócitos e a proliferação de fibroblastos, seguida da deposição de colágeno (WILKOSZ, 2005).

1.3. ATIVIDADE HORMONAL DO TECIDO ADIPOSEO

O tecido adiposo tem função endócrina bastante ativa, secretando as chamadas adipocinas e diversas outras substâncias (QUADRO 2), com papéis cada vez mais definidos na composição corporal, apetite, termogênese, SI, inflamação e aterogênese, entre outros (MOHAMED-ALI E COL., 1998). Em cada região os adipócitos e outras células estromovasculares, principalmente macrófagos, expressam esses hormônios de diferentes formas e provavelmente cada compartimento exerce poder regulador sobre os outros.

QUADRO 2. PRINCIPAIS EXEMPLOS DE FATORES PRODUZIDOS EM ADIPÓCITOS

Esteróides sexuais	Ácidos graxos livres (AGL)
Adipocinas Adiponectina Resistina Leptina Apelina Visfatina Omentina Fator de Necrose Tumoral α (TNF- α) Interleucina-6 (IL-6) e outras IL	Proteínas do metabolismo lipoprotéico Lipoproteína lipase (LPL) Colesterol Éster Transferase (CETP) Fosfolípide transferase (PLTP) Apolipoproteína E (Apo E)
Componentes do complemento Proteína estimuladora da acilação (ASP) Adipsina	Eicosanóides Prostaglandina E (PGE2) Prostaglandina I2 (PGI2)
Proteínas de ação cardiovascular Inibidor do ativador do plasminogênio (PAI-1) Angiotensinogênio	Fatores de crescimento Fator de transformação beta (TGF- β) Fator de crescimento insulín-like (IGF-1) Fator de crescimento endotelial Vascular (VEGF)

Adaptado de Kim & Moustaid-Moussa, 2000.

A expressão gênica diferenciada de TAV e tecido adiposo subcutâneo foi demonstrada em humanos de ambos os sexos (EINSTEIN E COL., 2005; VOHL E COL., 2004; LINDER E COL., 2004) e ratos (ATZMON E COL., 2002), principalmente em relação a fatores envolvidos na SI (como as adipocinas) e na lipólise.

Os adipócitos intraperitoneais, comparados aos subcutâneos, têm menor capacidade de secreção de leptina e adiponectina, consideradas adipocinas de “proteção metabólica”. Diversas adipocinas têm expressão maior no compartimento visceral, algumas com ações metabólicas “favoráveis”, como a visfatina e a omentina, e outras com ações “desfavoráveis”: fator- α de necrose tumoral (TNF- α), a interleucina 6 (IL-6) e o inibidor-1 do ativador do plasminogênio (PAI-1), entre as mais estudadas; e resistina, IL-1, IL-2, IL-18, proteína-1 quimiotática de macrófagos (MCP-1), proteína-4 ligante do retinol (RBP-4), amilóide sérico A e vaspina (MOHAMED-ALI E COL., 1998, KIM & MOUSTAID-MOUSSA, 2000, TCHKONIA E COL, 2013).

1.3.1. Adipocinas e marcadores inflamatórios

Leptina

A leptina tem como principal função a regulação do peso corporal através de receptores no hipotálamo, que suprimem o consumo de comida e estimulam o gasto energético (FRIEDMAN & HALLAS, 1998). A leptina é produzida por adipócitos e, em menor proporção, no estômago, nos músculos esqueléticos, no fígado, na placenta e outros tecidos (BARATTA, 2002). A obesidade está associada a níveis elevados de leptina (GELONEZE E COL., 2001), porém há uma dessensibilização para seu sinal (resistência à leptina). A leptina também age diretamente nos macrófagos, aumentando a sua ação fagocítica e sua capacidade de produção de citocinas. Este pode ser um dos mecanismos para a inflamação crônica associada ao DM2 e à aterosclerose (PICKUP & CROOK, 1998).

Adiponectina

A adiponectina é secretada exclusivamente pela célula adiposa. Poucas substâncias produzidas no tecido adiposo tem propriedades sensibilizadoras da ação da insulina e a adiponectina é a principal delas (YAMAUCHI E COL., 2001). Os níveis de adiponectina estão reduzidos na obesidade e no DM2 (WEYER E COL., 2001) e podem aumentar com o tratamento do DM2 com glitazonas (YANG E COL., 2002a) e com a redução de peso (YANG E COL., 2001; GELONEZE E COL., 2002). A redução dos níveis de adiponectina tem relação direta com a intensidade da RI (YU E COL., 2002). A adiponectina é um potente agente anti-inflamatório e inibe processos envolvidos no desenvolvimento da aterosclerose (KRAKOFF E COL., 2003). Os níveis baixos de adiponectina estão relacionados ao desenvolvimento futuro de DM2 (LINDSAY E COL., 2002), mas não de obesidade (VOZOROVA E COL., 2002). Os mecanismos pelos quais a adiponectina melhora a ação da insulina não estão totalmente elucidados. Alguns mecanismos são conhecidos: a) redução dos níveis circulantes de AGL pelo aumento de oxidação de gordura pelo músculo (FRUEBIS E COL., 2001), b) estímulo direto da captação de glicose em músculo e adipócitos pela ativação da AMPk (*AMP-activated protein kinase*) (YAMAUCHI E COL., 2002b).

Resistina

A resistina foi descoberta em pré-adipócitos durante o processo de diferenciação em adipócitos em ratos. Quando a resistina é injetada em animais surge um estado de RI. Ao contrário, a neutralização da resistina com o emprego de anticorpos anti-resistina leva a uma redução na glicemia e um aumento na captação de glicose em cultura de células. A insulina inibe a expressão de resistina em adipócitos (BAYS E COL., 2004). Em humanos com DM2 existe uma concomitante elevação dos níveis de insulina (hiperinsulinemia) e dos níveis de resistina. Isto sugere que o efeito

supressor da insulina sobre a produção de resistina está comprometido. Também em humanos obesos e diabéticos a resistina se correlaciona com a RI hepática (SMITH E COL., 2003). O significado clínico da resistina na obesidade e na RI permanece controverso. Os níveis de resistina são proporcionais ao IMC mas a resistina quando ajustada pelo IMC não é preditiva da RI. Estes dados demonstram que a resistina não é um preditor significativo do grau de RI em humanos (MCTERMAN E COL., 2002).

Visfatina

A visfatina corresponde a uma proteína previamente identificada como fator estimulador de colônias de célula pré-B (PBEF), uma citocina expressa em linfócitos. Os níveis circulantes de visfatina correlacionaram-se com TAV (FUKUHARA E COL., 2005). Em outro estudo (BERNDT E COL., 2005), os níveis séricos de visfatina foram proporcionais ao IMC mas não à massa de TAV, porém correlacionam-se com sua expressão gênica no TAV e não com a expressão no tecido adiposo subcutâneo; apesar disso, não houve diferença de expressão gênica entre TAV e tecido adiposo subcutâneo. A visfatina exerce uma ação hipoglicemiante semelhante à insulina tanto em culturas de células como em ratos e tem a capacidade de se ligar ao receptor de insulina e estimulá-lo (FUKUHARA E COL., 2005) mas estes resultados foram questionados em outros trabalhos e forçaram a retratação de Fukuhara e seus colaboradores (2007). O papel definitivo deste hormônio na fisiopatologia e no tratamento do diabetes ainda permanece alvo de especulações.

TNF- α

O fator de necrose tumoral α (TNF- α) é um produto dos leucócitos e dos adipócitos com um papel relevante na RI secundária à sepse e às neoplasias. O TNF- α tem ação pró-inflamatória, inibe a sinalização intracelular da insulina e estimula a lipólise (MOHAMED-ALI E COL. 1998; RONTI,

2006). O aumento de lípidos intracelulares em tecidos não-adiposos (fígado, músculo, coração, endotélio) e a hipertrofia do tecido adiposo estimulam sua produção local, perpetuada por retroalimentação positiva. Sua expressão no TAV não é muito maior que no subcutâneo. Os níveis circulantes de TNF- α estão elevados na obesidade e no diabetes, mas a correlação destes níveis com a RI é fraca. A secreção do tecido adiposo não contribui para os níveis circulantes; sua ação parácrina e autócrina nos tecidos parece mais relevante (MOHAMED-ALI E COL. 1997).

IL-6

A interleucina 6 (IL-6) é uma citocina inflamatória, altamente expressa em adipócitos e desempenha um papel importante inibição da função da célula beta (MOHAMED-ALI E COL. 1998; RONTI, 2006). A IL-6 também inibe a sinalização intracelular da insulina e pode ser um dos fatores que o ligam à inflamação sistêmica. No DM2, seus níveis se associam ao grau de da intolerância à glicose e da inflamação, sendo esta indicada pelos níveis de proteína C-reativa (PCR) (PRADHAN E COL., 2001). A correlação entre IL-6 e PCR é um reflexo de um efeito direto sobre a produção e secreção de PCR pelo fígado, sendo parte dos efeitos inflamatórios da IL-6 produzidos pela própria PCR. A concentração plasmática de IL-6 tem relação com a produção no tecido adiposo.

PCR

A proteína C-reativa (PCR) é uma proteína de fase aguda produzida essencialmente no fígado. Trata-se não só de um marcador da inflamação sistêmica mas um fator pro-inflamatório e pro-trombótico, através da ativação de linfócitos, macrófagos, células endoteliais, musculatura lisa vascular e da cascata do complemento (DEVARAJ E COL., 2009). Sua expressão é estimulada por citocinas, principalmente a IL-6 (PRADHAN E COL., 2001). A PCR está aumentada na obesidade

abdominal, mesmo em indivíduos com IMC normal (LAPICE E COL., 2009), na síndrome metabólica, no DM2 e na aterosclerose e é um forte preditor independente de eventos cardiovasculares isquêmicos (RIDKER E COL., 2009).

MCP-1

A proteína-1 quimiotática de macrófagos (MCP-1), também conhecida como ligante 2 da quimiocina (C-C motif) (CCL-2), é um dos quimiotáticos responsáveis pelo recrutamento de macrófagos para o tecido adiposo (RASOULI & KERN, 2008). Na obesidade seus níveis séricos estão aumentados e há superexpressão no tecido adiposo. Ratos que não produzem MCP-1 ou o seu receptor tem poucos macrófagos no tecido adiposo e tem melhor perfil metabólico. Outras proteínas tem importância no recrutamento de macrófagos, como a proteína-1 inflamatória de macrófagos e a osteopontina.

PAI-1

O inibidor do ativador do plasminogênio (PAI-1) é uma serina quinase que inibe a ativação do plasminogênio, responsável pela quebra do plasminogênio para plasmina, e, portanto, ativador da cascata fibrinolítica. Níveis elevados de PAI-1 favorecem a formação de microtrombos e aceleram a aterosclerose (RASOULI & KERN, 2008). Os níveis de PAI-1 estão elevados na obesidade e no DM2 e correlacionam-se com o desenvolvimento de doença arterial coronariana e infarto do miocárdio. O PAI-1 é produzido principalmente no tecido adiposo e também no fígado. A hiperinsulinemia potencializa a produção de PAI-1 no adipócito (BIRGEL E COL., 2000).

1.4. OBESIDADE VISCERAL E RISCO CARDIOMETABÓLICO: RELAÇÃO CAUSAL OU EPIFENÔMENOS?

As evidências epidemiológicas ou clínicas não conseguiram esclarecer definitivamente se o acúmulo de gordura no tecido adiposo visceral (TAV) é causa ou evento concorrente em relação aos outros fatores de risco cardiovasculares; e nem mesmo se a redução da adiposidade visceral tem benefícios independentes da redução da gordura total ou de outros efeitos sistêmicos, como a restrição calórica e a diminuição dos depósitos ectópicos de lípidos.

A influência do TAV sobre as variáveis metabólicas confunde-se com aquela exercida pela obesidade *per se*. Há grande correlação entre os volumes dos tecidos adiposos visceral e subcutâneo. Em alguns estudos o tecido adiposo subcutâneo abdominal (principalmente o subcutâneo profundo) teve correlação mais forte com variáveis metabólicas do que teve o TAV.

Demonstrou-se correlação independente entre resistência à insulina (RI) e TAV após pareamento dos indivíduos pelo volume de tecido adiposo subcutâneo, porém este fator apresentou uma diferença de 11% entre os grupos (DESPRÉS E COL., 1989). A comparação de diferentes graus de gordura subcutânea com pareamento pelo TAV não mostrou diferença na RI (DESPRÉS E COL., 2008).

Entre mulheres que tiveram ganho de peso corporal equivalente ao longo de sete anos, um maior aumento de TAV associou-se a maior deterioração da tolerância à glicose (LEMIEUX E COL., 1996). Não houve diferença na comparação entre diferentes graus de ganho de peso total, controlada para o mesmo aumento de TAV. Entretanto, mesmo essas observações evolutivas não provam causalidade.

Os depósitos ectópicos de gordura também deveriam ser considerados, pois podem confundir a interpretação dos fenômenos metabólicos. Há uma forte associação entre esteatose hepática e obesidade visceral, especialmente em mulheres (JAKOBSEN E COL., 2007).

O estudo RISC (Relationship between Insulin Sensitivity and Cardiovascular Risk) avaliou a cintura abdominal (como marcador de gordura visceral) e a sensibilidade à insulina (SI) na população européia. A análise dos indivíduos de peso normal (minimizando a influência da gordura total) identificou variadas combinações entre cintura e SI, mostrando que outros fatores são determinantes desta última (FERRANNINI E COL., 2007).

Os métodos e critérios de mensuração do TAV poderiam não refletir exatamente o compartimento adiposo ativo, além de haver alguma variação entre os estudos. Talvez o volume do TAV não seja o melhor marcador de sua atividade lipolítica ou hormonal. Apesar da atividade lipolítica do TAV correlacionar-se com a sua massa, essa atividade lipolítica por unidade de massa é maior que a do tecido adiposo subcutâneo e pode ser mais elevada se houver uma maior proporção de células adiposas grandes (maior superfície) (JENSEN, 2006).

1.5. TEORIAS DA FISIOPATOLOGIA DO TECIDO ADIPOSEO VISCERAL

1.5.1. Teoria mecânica

A instalação aguda de um aumento da pressão intra-abdominal tem consequências sistêmicas em pacientes críticos, conhecida por Síndrome Compartimental Abdominal. A obesidade pode promover aumento da pressão intra-abdominal de instalação crônica (Sugerman, 2001), o que permite níveis pressóricos maiores que no quadro agudo. Em pessoas normais, a pressão intra-abdominal é em torno de 7 mm Hg. Em casos extremos de obesidade visceral, especialmente na obesidade grau III, o tecido adiposo visceral (TAV) pode superar 6 litros (a capacidade estimada da cavidade peritoneal normal não ultrapassa 9 litros) e elevar a pressão para 18 mm Hg ou mais (SUGERMAN, 1997).

Algumas complicações da obesidade podem atribuir-se à pressão intra-abdominal elevada: restrição pulmonar (hipoventilação, apnéia do sono); aumento da pressão pleural e intratorácica e da pressão de enchimento cardíaco; restrição do retorno venoso inferior à cavidade torácica; hipertensão venosa femoral; aumento da pressão venosa renal e da pressão glomerular (e proteinúria); hipertensão venosa hepática; ativação do Sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona; aumento da resistência vascular periférica e hipertensão arterial sistêmica; e hipertensão intracraniana (pseudotumor cerebral) (SUGERMAN, 1997).

O aumento dos adipócitos prejudica a perfusão tecidual no tecido adiposo e o estresse hipóxico aumenta sua secreção de citocinas pró-inflamatórias. A hipertensão intra-abdominal é capaz de reduzir o gradiente pressórico de perfusão arterial no TAV em torno de 20% e gerar mais hipóxia tecidual (EVANS, 2009). Mecanismos semelhantes aos descritos acima poderiam, hipoteticamente, afetar diretamente outros órgãos intra-abdominais, como o fígado, o tubo digestivo ou o pâncreas.

1.5.2. Teoria portal

Segundo a teoria portal, a obesidade visceral promove maior fluxo de AGL provenientes da gordura omental e mesentérica para o sistema porta-hepático, o que torna o fígado resistente à insulina e contribui para a hipertrigliceridemia. O efeito dos AGL na resistência à insulina (RI) é comprovado, mas a importância relativa do TAV é questionável.

Os adipócitos de maior volume, relacionado a maior atividade lipolítica, são encontrados principalmente na região superior do corpo, principalmente no compartimento visceral, e em indivíduos com complicações metabólicas ligadas à obesidade. Entretanto, os adipócitos viscerais tem menor atividade lipolítica se o tamanho celular é pequeno e tem a mesma atividade lipolítica, ajustada para o tamanho celular, que as células do tecido adiposo subcutâneo abdominal; este poderia ser tão ou mais importante comparado ao TAV (JENSEN, 2006).

A maior parte dos AGL que chegam ao fígado pela veia porta provém da gordura subcutânea, mesmo em indivíduos de peso normal com aumento de TAV (JENSEN, 2006). A lipólise visceral participa com 5 a 10% em indivíduos de peso normal e 20 a 25% na obesidade central (excepcionalmente até 50%); a participação é proporcional ao tamanho do TAV e maior nas mulheres. Os AGL da circulação sistêmica sofrem captação esplâncnica, 20% extra-hepática (ou seja, pré-portal); portanto, calcula-se que a concentração portal de AGL seja menor que a arterial sistêmica em indivíduos de peso normal. Se excepcionalmente a contribuição do TAV alcançar 50%, a concentração portal de AGL é no máximo duas vezes maior que a arterial. Os poucos estudos em que os AGL foram dosados diretamente na veia porta mostram que sua concentração é praticamente a mesma da concentração arterial (JENSEN, 2006).

Se a lipólise fosse o fenômeno predominante nos adipócitos do TAV, a tendência natural seria seu recrudescimento; ao contrário, o que se observa é uma tendência de conservação e expansão. Os adipócitos viscerais, sob estímulo insulínico, expressam mais GLUT-4 e captam mais

glicose. Portanto, espera-se uma alta reciclagem (*turnover*), com períodos de rápido acúmulo (sob o estímulo insulínico pós-prandial) intercalados com lipólise. Estudos sobre captação de AGL in vivo mostram que 50% dos AGL destinam-se à oxidação e o restante é armazenado. O TAV tem duas vezes mais capacidade de captação que o subcutâneo abdominal, que por sua vez tem uma vez e meia a capacidade do subcutâneo dos membros inferiores. A captação de AGL no TAV é maior em homens do que em mulheres, o que poderia ser um dos fatores para o maior volume em homens. Esse poderia ser uma característica do gênero e não propriamente do TAV; mulheres com TAV muito maior, com obesidade central ou periférica, tem captação 2 a 3 vezes menor TAV (JENSEN, 2006).

No estado pós-prandial, mulheres com obesidade central tem menor supressão da liberação de AGL (redução de 40%) e os AGL plasmáticos sistêmicos e portais são mais elevados; na obesidade glúteo-femoral, a supressão assemelha-se a de mulheres magras (70%). Em comparação ao período pós-absortivo, a liberação de AGL pelo TAV no sistema porta tem maior aumento relativo do que a liberação do tecido adiposo total na circulação sistêmica, mesmo em pessoas com peso normal. Apesar disso, o excesso de AGL pós-prandiais sistêmicos e portais é atribuído ao tecido adiposo subcutâneo e não no tecido adiposo intraperitoneal TAV (JENSEN, 2006).

A RI nos músculos esqueléticos é influenciada pelos AGL sistêmicos e não é contemplada pela Teoria Portal. O TAV contribui com 5 a 15% dos AGL sistêmicos no estado pós-absortivo mas a proporção pode superar 40% sob infusão de insulina, devido à menor supressão da lipólise neste tecido. O tecido adiposo subcutâneo abdominal é responsável por 70% dos AGL sistêmicos. Os membros inferiores contribuem com 15 a 20% em magros e 28% em obesos, pois tem menor atividade lipolítica e maior supressão pós-prandial ou sob infusão de insulina (JENSEN, 2006). A RI periférica seria influenciada pela adiposidade total ou por adipocinas do TAV ou outros estímulos provenientes do fígado resistente à insulina (por exemplo, a dislipidemia). Em humanos, não existe

descrição de RI hepática na ausência da contra-parte periférica; a RI nesses compartimentos metabólicos em geral é proporcional, ainda que em graus variados.

A importância dos AGL provenientes do TAV atribuída pela Teoria Portal é incerta e pode ser apenas um dos aspectos de um complexo fisiopatológico, reservada ao estado pós-prandial e a alguns casos extremos de obesidade visceral. A maior capacidade de depósito de AGL poderia ter uma função protetora no estado pós-prandial, captando o AGL dos triglicérides de quilomícrons remanescentes, que de outra maneira sobrecarregariam o fígado. Além disso, o aumento da lipólise na RI não pode ser considerada simplesmente um fator causal, pois esta resistência reduz a supressão da lipólise nos adipócitos.

1.5.3. Teoria hormonal (o papel das adipocinas)

O tecido adiposo foi reconhecido nas últimas décadas como órgão endócrino e suas funções variam conforme seu tipo e seu compartimento corporal, através de variações na expressão gênica dos adipócitos e pela presença de células do sistema imune, principalmente os macrófagos.

O tecido adiposo secreta substâncias pró-inflamatórias e pró-trombóticas, comuns ao sistema imunológico. Postula-se que a obesidade produz um estado inflamatório sistêmico de baixo grau, crônico, que se constitui um dos fatores para o desenvolvimento de RI, aterosclerose e trombose. O tecido omental possui mais macrófagos que qualquer outro tecido adiposo, secreta mais citocinas e fatores de crescimento e libera proporcionalmente mais AGL devido a menor inibição da lipólise. O concentração de macrófagos no tecido adiposo é proporcional ao crescimento do compartimento adiposo e ao tamanho das células adiposas (MOHAMED-ALI E COL., 1998, KIM & MOUSTAID-MOUSSA, 2000, TCHKONIA E COL, 2013).

Os adipócitos omentais tem maior atividade 11 β -hydroxisteróide desidrogenase (11 β -HSD) que o tecido adiposo subcutâneo. Essa enzima converte cortisol (glicocorticóide ativo) em cortisona

(inativo) e vice-versa; no estroma omental, predomina a conversão para cortisol, que pode ser incrementada por estímulo do próprio cortisol e de insulina. O tecido adiposo intraperitoneal tem maior concentração de receptores glicocorticóides que os demais tecido adiposo. Propôs-se que a obesidade central pode gerar uma “síndrome de Cushing omental” (BUJALSKA, 1997).

Receptores androgênicos também são bastante presentes nos adipócitos intraperitoneais (FREEDLAND, 2004). Sua ativação limita a captação de AGL. O volume de TAV é inversamente proporcional aos níveis de testosterona total e livre e globulina ligadora de hormônios sexuais (SHBG). A medida que envelhece, a redução da testosterona circulante coincide com incrementos no TAV. A relação em mulheres é inversa; estados hiperandrogênicos são associados a obesidade visceral.

A gordura intraperitoneal, tem menor capacidade de secreção de leptina e adiponectina, hormônios potencialmente protetores, capazes de estimular a ação da insulina, controlar o fluxo e oxidação dos AGL no organismo, controlar o ganho de peso e evitar o depósito ectópico de gordura. Sua expansão desproporcional ao tecido adiposo total, portanto, teria menor auto-regulação e causaria um desequilíbrio na distribuição e utilização de AGL nos tecidos não-adiposos (FREEDLAND, 2004).

Outra particularidade desse tecido é a maior secreção de citocinas pró-inflamatórias e pró-trombóticas, das quais as mais estudadas são o TNF- α , IL-6 e PAI-1 (MOHAMED-ALI E COL., 1998; FRAYN E COL., 2000; ROSTI, 2006) e outros hormônios “desfavoráveis”, como a resistina e o cortisol. As citocinas inflamatórias aumentam a lipólise e suprimem a expressão de adiponectina (e possivelmente de leptina) dentro do TAV e a distância, no tecido adiposo subcutâneo, agravando os mecanismos citados anteriormente.

O PAI-1 é produzido no fígado e no tecido adiposo (principalmente visceral). Trata-se de um fator pró-trombótico e é um marcador inflamatório capaz de predizer a incidência de DM2 (RONTI, 2006).

O TNF- α tem ação pró-inflamatória, inibe a sinalização intracelular da insulina e estimula a lipólise (FRAYN E COL., 2000; RONTI, 2006). O aumento de lípidos intracelulares em tecidos não-adiposos (fígado, músculo, coração, endotélio) e a hipertrofia dos tecido adiposo estimulam sua produção local, perpetuada por retroalimentação positiva. Sua expressão no TAV não é significativamente maior que no tecido adiposo subcutâneo. Aparentemente a secreção do tecido adiposo não contribui para os níveis circulantes; sua ação parácrina e autócrina nos tecidos parece mais relevante.

A IL-6 também inibe a sinalização intracelular da insulina. Sua secreção é maior no TAV que no tecido adiposo subcutâneo. Ao contrário do TNF- α , sua produção nos tecido adiposo reflete-se na concentração sanguínea (MOHAMED-ALI E COL., 1998; FRAYN E COL., 2000; RONTI, 2006). A concentração portal média de IL-6 é 50% maior que na circulação arterial sistêmica em superobesos ($IMC > 50 \text{ kg/m}^2$) e correlaciona-se com a concentração sistêmica da proteína C-reativa (PCR), enquanto a concentração portal de leptina é 20% menor (FONTANA E COL., 2007). Não se demonstrou diferença na concentração da adiponectina, do TNF- α , da resistina e da proteína-1 quimiotática de macrófagos (MCP-1). A IL-6 produzida no TAV pode ser um dos fatores que o ligam à inflamação sistêmica.

1.5.4. Teoria da síndrome da gordura ectópica

O propósito evolutivo dos adipócitos foi estender a sobrevivência dos animais às eras de fome, estocando energia em moléculas de triglicérides nos períodos de abundância. Outros tecidos tem capacidade de armazenamento insuficiente para este objetivo.

Mesmo uma pequena sobrecarga calórica é capaz de alterar a sua atividade fisiológica, manifestando-se como esteatose hepática, cardiomiopatia lipídica, RI e diabetes melito. Esta anormalidade é observada em ratos desprovidos de tecido gorduroso e em pessoas com lipoatrofia. A disfunção desencadeada pelos lípidos é chamada de lipotoxicidade e seu extremo é a morte celular programada, ou lipoapoptose e o conjunto dessas manifestações chama-se síndrome da gordura ectópica. O acúmulo de gordura nos adipócitos teria a função de evitar o acúmulo de gordura em outros tecidos. Esse efeito é secundário a hormônios secretados pelo adipócito, como a leptina e, provavelmente, a adiponectina (FREEDLAND, 2004).

A leptina age no hipotálamo reduzindo a ingestão alimentar, mas os principais mecanismos são o aumento da oxidação de lípidos e o bloqueio da lipogênese, diretamente nos tecidos magros (FREEDLAND, 2004). O triglicéride é provavelmente a forma menos tóxica de gordura. Além de evitar o acúmulo de lipídios nas células não-adiposas, é necessário evitar a formação de derivados lipídicos, como as ceramidas, que ativam vias de sinalização apoptóticas. Acredita-se que a leptina tenha papel no equilíbrio entre as vias apoptóticas e antiapoptóticas. A obesidade visceral pode ser vista como um estado de hipoleptinemia relativa, pois o TAV expressa e secreta menos leptina e não conserva tão bem os lípidos no intracelular (elevada lipogênese e lipólise), em comparação ao tecido adiposo subcutâneo (FREEDLAND, 2004).

A obesidade subcutânea provoca a RI nos tecidos, mas a leptina conseguiria suplantar parte dos efeitos deletérios da gordura ectópica; ao contrário, na obesidade visceral, haveria maior incidência de disfunções, constituindo a síndrome metabólica. A resistência à leptina é outro fenômeno associado à síndrome metabólica, observada no envelhecimento, no agravamento da obesidade e por ação de glicocorticóides (FREEDLAND, 2004).

Observa-se um papel aparentemente protetor da adiposidade gluteofemoral. Indivíduos com menor tecido adiposo subcutâneo poderiam ter capacidade limitada de armazenar lípidos na

periferia, semelhante a uma lipoatrofia parcial, e o TAV poderia ser um fenômeno concomitante ao depósito ectópico de gordura (FREEDLAND, 2004).

O tecido adiposo subcutâneo possui maior capacidade de recrutamento de pré-adipócitos, em parte por maior regulação via receptores ativados por proliferadores do peroxissomo (PPAR). Os novos adipócitos são células pequenas e mais sensíveis à insulina, mais hábeis na captação de AGL, servindo como “tampões” de gordura ideais. O predomínio de adipócitos grandes do tecido adiposo, como no TAV, está associado a sua disfunção (FREEDLAND, 2004).

A contra-parte extrema da lipoatrofia é outra condição patológica conhecida como lipomatose simétrica múltipla. O excesso de tecido adiposo subcutâneo nesses indivíduos acompanha-se de SI aumentada, lipemia reduzida, tolerância a glicose normal, hiperadiponectinemia, baixo grau de acúmulo lipídico em fígado e músculos e TAV reduzido. A ativação farmacológica de PPAR por tiazolidinedionas é capaz de reproduzir moderadamente os efeitos da lipomatose (FREEDLAND, 2004). Pessoas a síndrome de Prader-Willi, apesar da grande massa adiposa, tem TAV comparável ao de magros, e não costumam apresentar RI ou deterioração metabólica (LEBOVITZ & BANERJ, 2005).

1.6. EFEITOS METABÓLICOS DA CIRURGIA BARIÁTRICA

As cirurgias digestivas chamadas bariátricas representam uma alternativa de tratamento da obesidade, indicadas em casos de obesidade mórbida ($\text{IMC} \geq 40\text{kg/m}^2$) e na obesidade grau II ($\text{IMC} \geq 35\text{kg/m}^2$) com comorbidades graves, como DM2 (BUCHWALD E COL., 2004). Não só a obesidade, mas também as disfunções associadas, como a síndrome metabólica e o DM2, tem sua história natural alterada após a cirurgia, sendo observada melhora da glicemia antes mesmo de uma perda de peso significativa. Os mecanismos responsáveis por esta grande melhora ainda não foram totalmente elucidados.

Existem diferentes técnicas cirúrgicas para o tratamento da obesidade. Em geral os procedimentos são classificados como: (1) puramente restritivos, por exemplo, a banda gástrica ajustável (AGB) e a gastroplastia vertical (SG); (2) restritivos e disabsortivos, como o *bypass* gástrico com reconstrução em Y de Roux (RYGBP), e (3) disabsortivos, como a derivação biliopancreática (DBP). No primeiro grupo, um pequeno reservatório gástrico é criado, que comporta reduzida quantidade de alimento e que leva à saciedade precoce, com conseqüente perda de cerca de 45% do excesso de peso após a AGB e 60% após a SG. No segundo grupo, há associação de restrição gástrica com derivação (*bypass*) do duodeno e jejuno proximal, que provoca mudanças hormonais que contribuem para o controle glicêmico, e perda de cerca de 70% do excesso de peso. No terceiro grupo, ocorre uma maior disabsorção de nutrientes já que há exclusão do duodeno, do jejuno e da maior parte do íleo e os alimentos ingeridos entram em contato com o suco pancreático somente no íleo terminal; sendo assim, ocorre a maior perda do excesso de peso, igual ou superior a 70% (BUCHWALD E COL., 2004). Além disso, os diferentes tipos de cirurgia variam quanto à taxa de resolução do DM2, em grande parte independente dos resultados de emagrecimento (QUADRO 3). O RYGBP é o tipo mais utilizado no mundo, inclusive no Brasil e nos EUA, graças

ao melhor equilíbrio entre eficácia e efeitos colaterais. A derivação biliopancreática é mais prevalente na Europa e é raramente empregada nos EUA.

QUADRO 3. Eficácia das diferentes técnicas cirúrgicas na resolução do DM2 (Adaptado da meta-análise de Buchwald e col., 2004).

Técnica cirúrgica	Perda de peso	Resolução DM2
Banda gástrica	47,5 %	47,9%
Gastroplastia Vertical	61,6 %	71,6%
<i>Bypass</i> em Y de Roux	68,2 %	83,7%
Derivação biliopancreática	70,1 %	98,9%

1.6.1. Efeitos metabólicos da perda de peso

A perda de peso desempenha um papel importante na reversão da síndrome metabólica e do DM2 após as cirurgias bariátricas, especialmente em longo prazo (BUCHWALD E COL., 2004). O aumento dos níveis da adiponectina, a diminuição dos lipídios intramiocelulares e intra-hepáticos, a redução da inflamação sistêmica, a melhora da sinalização dos receptores de insulina e a melhora da SI periférica e hepática são fatos descritos após as cirurgias e são esperados como consequência da perda de peso (FERRANNINI & MINGRONE, 2009). Algumas observações levaram a questionar a soberania da perda de peso como justificativa da melhora metabólica: (1) melhora precoce do DM2 antes mesmo da perda de peso; (2) melhora superior após procedimentos com derivação intestinal comparativamente aos puramente restritivos, apesar de similar perda de peso; (3) melhora após cirurgias experimentais mesmo sem qualquer emagrecimento; (4) desenvolvimento de hiperatividade tardia da célula beta pancreática.

Os procedimentos cirúrgicos que levam à exclusão intestinal têm capacidade de restaurar a homeostase glicêmica independente da perda de peso. Ratos diabéticos Goto-Kakizaki submetidos à

exclusão duodenal (cirurgia que preserva o estômago e exclui o intestino proximal) mostrou uma melhora da glicemia e da tolerância à glicose, com resolução do DM2 independente dos mecanismos relacionados à obesidade ou à ingestão alimentar, já que os ratos não eram obesos e inclusive ganharam peso após a cirurgia (RUBINO E COL., 2004). A transposição ileal também melhora a homeostase glicêmica sem relação com a perda ponderal em animais, com melhora da SI, melhora da secreção de insulina, aumento da resposta alimentar ao GLP-1, PYY (peptídeo YY) e enteroglucagon (STRADER E COL., 2009). O aumento desses hormônios sacietógenos está relacionado à saciedade e ao emagrecimento, sem que haja disabsorção ou restrição gástrica.

1.6.2. Efeitos metabólicos da restrição calórica

A privação calórica intensa e períodos de jejum prolongado ao qual os pacientes são submetidos nos primeiros dias ou semanas pode melhorar a glicemia e a SI mas o fato não é suficiente para explicar a superioridade das técnicas com derivação intestinal em pacientes diabéticos. Após AGB, apesar da mesma privação alimentar, as taxas de remissão do DM2 são menores e a melhora do DM2 ocorre em proporção à perda de peso, como visto anteriormente. A homeostase glicêmica no período pós-absortivo, representada pelo HOMA-IR, está relacionada à SI hepática e parece ser mais sujeita a mudanças por restrição calórica, especialmente em indivíduos com menor grau de disglicemia (BALLANTYNE E COL., 2006). Por outro lado, a SI periférica, principal componente do índice de SI obtido pela técnica de *clamp* euglicêmico-hiperinsulinêmico, a grande melhora aguda (7-10 dias pós-cirurgia) após técnicas disabsortivas, como a DBP (GUIDONE E COL., 2006) só é atingida gradualmente com a perda de peso e não é observada 14 dias após RYGBP, quando a melhora foi limitada e comparável à restrição calórica (CAMPOS E COL., 2010), ou mesmo após 1 mês após RYGBP (LIMA E COL., 2010).

1.6.3. Modulação dos peptídeos gastrointestinais

PYY

O peptídeo YY (PYY) é secretado no período pós-prandial pelas células L localizadas no íleo distal e no cólon e tem a função de inibir o esvaziamento gástrico e a motilidade intestinal. Na sua forma PYY₃₋₃₆, induz saciedade tanto em indivíduos magros quanto em obesos mas indivíduos obesos apresentam níveis de PYY diminuídos tanto basais quanto pós-prandiais (PRICE & BLOOM, 2014). Le Roux e colaboradores (2006) demonstraram acentuação da resposta do PYY durante um teste de refeição padrão 12 meses após RYGB em relação a controles magros e a obesos em pré-operatório. Provavelmente, a chegada precoce e excessiva de alimentos à porção distal do intestino delgado é responsável pela maior secreção de PYY. Tal aumento da secreção de PYY não foi observado após a AGB, como demonstrado neste e outros estudos (LE ROUX E COL., 2006; KORNER E COL., 2009). O aumento do PYY potencialmente contribui para a perda de peso após cirurgia bariátrica.

GLP-1 e GLP-2

O GLP-1 é um produto do gene do pré-pró-glucagon, expresso no sistema nervoso central e nas células L do intestino delgado e do cólon, secretado após alimentação proporcionalmente à ingestão calórica. Tem efeito sacietógeno e influencia o peso corpóreo. O GLP-1 também aumenta a secreção de insulina (glicose-dependente), por estimular a expressão do gene da insulina e por potencializar todos os passos de sua biossíntese, além do seu efeito proliferativo e antiapoptótico sobre as células beta. Há ainda inibição do esvaziamento gástrico, da secreção ácido-gástrica e da secreção de glucagon (HOLST, 2007). Foi demonstrado que, após a cirurgia bariátrica, há um aumento da secreção de GLP-1, o que seria explicado pela chegada precoce de alimentos não-digeridos na porção distal do intestino delgado (hipótese do intestino distal), que ocorre em técnicas

em que há desvio do trânsito intestinal, como o RYGB e a DBP. Assim como o que acontece com o PYY, a resposta pós-prandial do GLP-1 está aumentada após o RYGB, mas não após a AGB (LE ROUX E COL., 2006; KORNER E COL., 2009). Em parte, a grande melhora do DM2 após a cirurgia se deve a este aumento do GLP-1, que leva à melhora da função da célula beta com consequente restauração da primeira fase de secreção de insulina (DIRKSEN E COL., 2012).

Estudo com rato Gato-Kakizaki demonstrou aumento da secreção de GLP-1 e melhora da tolerância à glicose após *bypass* duodenojejunal (RUBINO & MARESCAUX, 2004). Havendo reversão desta melhora com a administração de antagonista do receptor de GLP-1. Isto confirma a importância do GLP-1 na melhora do controle glicêmico após as cirurgias bariátricas.

O GLP-2, assim como o GLP-1, é secretado pelas células L do intestino delgado a partir do pró-glucagon e tem meia-vida de minutos, pois também é degradado pela dipeptidil-peptidase IV (DPP-IV). Foi demonstrado que ele aumenta a absorção de alimentos, diminuiu a motilidade intestinal e a secreção gástrica, exerce a função de barreira citoprotetora, regula a biologia do epitélio intestinal por efeitos tróficos e aumenta o transporte de hexose e a expressão de enzimas digestivas. As ações centrais do GLP-2 são menos claras – embora tenha havido inibição do apetite após sua administração intracerebroventricular de ratos, a sua importância como peptídeo anorexígeno é incerta (DRUCKER & YUSTA, 2014).

Níveis aumentados de GLP-2 foram encontrados em ratos diabéticos não-tratados, o que pode explicar o aumento de massa intestinal encontrado nesses animais. A administração de insulina a esses roedores reverte a hiperplasia da mucosa intestinal. Os níveis de GLP-2 aumentam após ressecção do intestino ou outros tipos de injúria intestinal como resposta adaptativa. Borg e col. (2007) avaliaram ratos Wistar submetidos à DBP e demonstraram aumento significativo do GLP2, assim como do GLP-1 e do PYY quando comparados ao grupo controle. Os autores postularam que

tais aumentos se correlacionam à adaptação e hipertrofia intestinal e seriam importantes na indução e manutenção do peso.

GIP

O polipeptídeo insulínico dependente de glicose (GIP) é sintetizado e secretado no duodeno e jejuno proximal, principalmente em resposta à glicose e à gordura. Estimula a síntese e a secreção de insulina. Sugere-se que o GIP aumente a captação de nutrientes e o acúmulo de triglicérides no tecido adiposo e que esse possa predispor ao desenvolvimento da obesidade. Foi demonstrado que obesos mórbidos diabéticos apresentam níveis de GIP acima do normal, e obesos não-diabéticos apresentam níveis normais de GIP. Especula-se que haja um estado de “resistência ao GIP” em pacientes diabéticos, devido à diminuição na expressão do receptor de GIP.

Ao contrário do GLP-1, foi demonstrada queda do nível do GIP em três estudos após cirurgia bariátrica e aumento do mesmo em um estudo; logo, ainda é incerta a participação desse hormônio na melhora da RI após cirurgia.

Grelina

Grelina é um peptídeo produzido no fundo gástrico e no duodeno, o único com ação orexígena. Sua administração central e periférica aumenta o gasto energético. O seu nível está aumentado no período pré-prandial sendo logo suprimido após a alimentação proporcionalmente à quantidade de calorias ingeridas. Durante perda de peso induzida por dieta seus níveis aumentam, já indivíduos obesos têm níveis basais menores e menores reduções após refeições.

Cummings e col. (2002) demonstraram que a perda de peso induzida por dieta leva ao aumento do perfil circadiano da grelina, enquanto pacientes submetidos ao RYGB apresentaram uma importante supressão dos seus níveis. A redução da grelina no seguimento de pacientes

diabéticos após RYGB foi demonstrada no Laboratório de Investigação em Metabolismo e Diabetes da Universidade Estadual de Campinas (Limed/Unicamp) (GELONEZE E COL., 2003). Tal diminuição é importante na prevenção do reganho de peso, caracterizando o efeito sacietógeno da cirurgia. Entretanto, há uma heterogeneidade dos achados dos estudos com relação à grelina, com relatos de redução, não alteração ou mesmo aumento dos seus níveis após RYGB. Aylwin avaliando estudos prospectivos de diferentes técnicas cirúrgicas com dosagens da grelina no intervalo de 6 semanas a 24 meses pós- operatório e com relatos de diminuição do IMC de 5,1 a 21,3 kg/m², concluiu que não há evidências de uma consistente redução da grelina após cirurgia bariátrica.

O papel da grelina nos efeitos da cirurgia bariátrica não foi totalmente caracterizado. Até agora, houve uma inconsistência nos dados disponíveis. Entretanto, não há dúvida de que a grelina desempenhe algum papel, ela pode estimular hormônios contra-regulatórios, suprimir a adiponectina, diminuir a secreção de insulina e aumentar a resistência hepática através do bloqueio da sinalização em nível da fosfoinositida-3-quinase.

CCK

A colecistocinina (CCK) é um peptídeo sacietógeno secretado pelas células I do intestino delgado em resposta à alimentação. Tem efeito aditivo ao GLP-1. Estudos mostraram aumento dos seus níveis em obesos após LSG e DBP. O mesmo não aconteceu em estudos após RYGB.

1.6.4. Modulação das adipocinas

Leptina

Seus níveis diminuem em resposta à perda de peso. Em curto prazo, essa diminuição é precipitada pelo jejum e pela restrição calórica – talvez por alterações da glicemia e da insulinemia ou pela alteração da estrutura do estômago, já que é produzida também na sua mucosa (BARATTA,

2002). Em longo prazo, os níveis de leptina se alteram proporcionalmente à redução da massa gorda e à redução da insulinemia independente daquela (GULDSTRAND E COL., 1999; DOUCET E COL., 2000); uma correlação com a insulina é observada inclusive antes que ocorra significativa redução de peso após RYGBP ou DBP (RUBINO E COL., 2004a,b). É possível que a melhora da SI leve à redução dos níveis da leptina ou vice-versa. Rubino *E COL.* supõem que exista um hormônio intestinal ainda desconhecido relacionado à resistência à leptina que deixa de ser secretado em decorrência do RYGBP (RUBINO E COL., 2004a).

Adiponectina

Há aumento significativo dos níveis de adiponectina após *bypass* gástrico e DBP em longo prazo com aumento paralelo da SI (GELONEZE E COL., 2002), provavelmente relacionada à diminuição de fatores inflamatórios que inibem sua expressão na obesidade, como fator de TNF- α e a IL-6 no tecido adiposo (BALLANTYNE E COL., 2005).

Resistina

Estudos mostram resultados conflitantes sobre a relação entre a resistina e o IMC (positiva, negativa ou mesmo ausente). O mesmo acontece com DM2 e RI. Após RYGBP, não houve alteração significativa dos seus níveis, mesmo com significativa perda de peso (BALLANTYNE E COL., 2005).

Visfatina

Em geral a visfatina está aumentada na obesidade grau III, principalmente na presença de disglícemia, comparada aos controles, mas os dados sobre a evolução após cirurgia bariátrica são conflitantes. Em alguns estudos a visfatina teve aumento após RYGBP, principalmente em

diabéticos (BOTELLA-CARRETERO E COL., 2008); após tanto RYGBP como DBP, independente da tolerância à glicose (GARCÍA-FUENTES E COL., 2007) ou após técnica restritiva (KRZYZANOWSKA E COL., 2006). Em outros, houve diminuição após RYGBP (SWARBRICK E COL., 2008); BPD (MANCO E COL., 2006) ou técnica restritiva (HAIDER E COL., 2006).

Citocinas pró-inflamatórias e proteína C-reativa

Em geral, a perda de peso após cirurgia bariátrica acompanha-se de progressiva redução de fatores pró-inflamatórios, especialmente IL-6 e PCR e TNF- α não costuma alterar-se (MANCO E COL., 2006). O MCP-1 foi dosado em poucos trabalhos, mostrando também redução (SCHRNTHANER E COL., 2006).

1.6.5. Aumento da sensibilidade à insulina

A obesidade mórbida é um estado típico de RI, relacionada à inflamação sistêmica induzida por citocinas do tecido adiposo e a lipotoxicidade da gordura ectópica, que reduzem a sinalização do receptor de insulina nos tecidos. A cirurgia bariátrica produz reversão da RI de forma persistente.

A rápida melhora da SI após a cirurgia bariátrica não pode ser explicada pela perda de peso, uma vez que ela a antecede, mas deve se relacionar à melhora da sinalização hepática e muscular da insulina. No pós-operatório imediato a restrição calórica é responsável pela melhora da lipotoxicidade e da glicotoxicidade e desta forma aumento da SI. Em uma fase mais tardia, a melhora do perfil das adipocitocinas e a se correlacionariam à ação da insulina, através do aumento da adiponectina e a diminuição de citocinas pró-inflamatórias, como o TNF- α e a IL-6 (CAMPOS E COL, 2010; LIMA E COL., 2010).

As diferentes técnicas cirúrgicas diferem quanto ao poder de melhora da SI. Uma comparação entre o RYGBP e DBP sobre a RI foi feita A SI avaliada pela técnica de *clamp*

euglicêmico-hiperinsulinêmico foi comparada em pacientes superobesos não diabéticos após RYGB x DBP em conjunto pela Unicamp, Universidade Católica de Roma e Universidade de Pisa (MUSCELLI E COL., 2005). No estudo pré-operatório, os pacientes superobesos eram hiperinsulinêmicos, com intensa RI, quando comparados aos controles magros. A perda de peso nos dois grupos de pacientes operados foi semelhante. No grupo do RYGBP, a SI melhorou em paralelo à perda de peso, e no grupo da DBP, a SI foi normalizada aos 6 meses, apesar dos pacientes ainda estarem obesos. As diferenças fisiológicas que ocorreram entre os dois tipos de cirurgia provavelmente devem-se à perda de gordura intramiocelular e à má absorção de lípidos que parece ocorrer de forma mais intensa na DBP.

1.6.6. Aumento da secreção de insulina

Em geral, a insulinemia de jejum ou a taxa de secreção de insulina após testes de sobrecarga de glicose estão diminuídas após a cirurgia bariátrica, isto como consequência da redução de tecido adiposo e melhora da SI. Após os procedimentos restritivos, a célula beta tem a sua função melhorada em paralelo à perda de peso, já após RYGBP e principalmente após BPD ela é completamente restaurada em um mês da cirurgia e parece relacionar-se à maior resposta de GLP-1 ao estímulo alimentar (FERRANNINI & MINGRONI, 2009). Sendo assim, a cirurgia para perda de peso geralmente restaura a função da célula beta e o quanto esta função é restaurada depende da duração do DM2, do grau de controle metabólico e da técnica operatória. O estímulo para a maior secreção de GLP-1 permanece em discussão, pode ser pela exclusão duodenal que diminuiria a secreção de hormônios anti-incretínicos ou pelo estímulo direto das células L do íleo distal a nutrientes não-digeridos. Outras incretinas como GIP, peptídeos hiperglicêmicos como glucagon ou peptídeos com ações anti-incretínicas ainda desconhecidos têm sido sugeridos (RUBINO E COL., 2004).

1.7. EFEITOS METABÓLICOS DA EXÉRESE DE TECIDO ADIPOSEO

Há poucos estudos sobre o efeito da exérese de TAV sobre o metabolismo. Dados sobre benefícios potenciais da exérese de TAV em animais (ratos e cães) são escassas e surgiram nos últimos dez anos. Estudos humanos com a omentectomia pura são eticamente aceitáveis, entretanto prefere-se a concomitância com procedimentos cirúrgicos eletivos, devido ao risco anestésico-cirúrgico e ao custo do tratamento. Tais procedimentos podem ter efeitos que confundem os resultados, como a morbidade pós-operatória e as restrições de alimentação e de atividade física. A cirurgia bariátrica combinada à omentectomia é o modelo mais utilizado, graças à tradição de estudos metabólicos na cirurgia de obesidade, ao perfil clínico-metabólico da população-alvo e à busca por alternativas mais eficientes e menos agressivas para o tratamento da obesidade, diabetes e suas comorbidades.

1.7.1. Exérese do tecido adiposo subcutâneo em modelos animais e humanos

A lipoaspiração subcutânea em humanos tem efeito metabólico controverso. Os estudos que mostraram vantagem metabólica tem limitações: amostragem pequena e heterogênea, ausência de exames de SI, variação de peso independente da lipoaspiração e intervenção em diferentes áreas corporais (GIUGLIANO E COL., 2004; GONZALES-ORTIZ E COL., 2002; GIESE E COL., 2001; CAZES E COL., 1996).

Klein e colaboradores (2004) conduziram um excelente estudo no qual mulheres obesas submeteram-se a lipossucção de cerca de 10 kg de gordura subcutânea abdominal. Não houve benefício nos parâmetros metabólicos basais – incluindo PCR, TNF- α , IL-6 e adiponectina – e na SI periférica, hepática e adiposa (avaliada por *clamp* euglicêmico-hiperinsulinêmico). Em ratos, a remoção de tecido adiposo subcutâneo não apresentou benefício na SI (GABRIELY E COL., 2002), porém um estudo mostrou melhora do perfil lipídico (LISZKA E COL., 1998).

Existe a possibilidade de efeitos indesejáveis na redução da gordura subcutânea, uma vez que há evidência de um menor risco cardiovascular associado ao tecido adiposo gluteofemoral. Além disso, a lipodistrofia em pessoas e animais está associada a RI, diabetes e depósito ectópico de gordura. Em ratos com diabetes lipodistrófico, o implante de gordura subcutânea reverteu o diabetes, a esteatose hepática e a visceromegalia, de modo dose-dependente, necessitando de volumes de gordura quase fisiológicos (GAVRILOVA E COL., 2000).

1.7.2. Estudos metabólicos sobre a exérese de tecido adiposo visceral em ratos

Os estudos sobre a exérese de TAV em ratos tem como alvo as gorduras epididimária (machos), parametrial (fêmeas) e perirrenal (ambos os sexos), que são os depósitos predominantes nesses animais e com a maior capacidade expansiva. Nesse animais, o tecido adiposo subcutâneo superficial apenas expande-se significativamente na obesidade extrema, ao contrário dos seres humanos, em que é este o compartimento de maior capacidade expansiva. O omento nos murinos é pouco representativo.

Ratos Sprague-Dawley são um modelo de resistência à insulina (RI) e obesidade moderada. Barzilai e colaboradores demonstraram a recuperação da sensibilidade à insulina (SI) em machos desses animais após *redução da gordura visceral* por restrição calórica (BARZILAI E COL., 1998) ou administração de leptina (BARZILAI E COL., 1997), *independente da redução da gordura corporal total* em ambos os casos. Mecanismos diversos poderiam ter atuado, sejam termodinâmicos ou de modulação da sinalização celular. Utilizando a mesma raça murina em idade jovem, esse grupo (BARZILAI E COL., 1999) foi o primeiro a estudar a SI após remoção de tecido adiposo visceral (TAV) em ratos, que tiveram redução de 50% na insulinemia basal e nos índices de RI hepática, avaliada por *clamp* euglicêmico-hiperinsulinêmico.

Posteriormente esses pesquisadores demonstraram reversão da RI corporal e hepática pela remoção de TAV em ratos machos F344/Brown Norway (FBN) idosos, que ficaram com sensibilidade equivalente àquela dos jovens ou à obtida por restrição calórica (GABRIELY E COL., 2002). A remoção de igual peso de tecido adiposo subcutâneo não teve esse efeito. No mesmo trabalho, ratos machos Zucker Diabetic Fatty (ZDF), um modelo de diabetes e obesidade, tiveram o TAV removido quando jovens e euglicêmicos. Esses animais desenvolveram RI mais tardiamente e proporcionalmente à regeneração do TAV, paralela ao ganho de peso. Houve retardo na incidência de diabetes, até que o TAV regenerado ultrapassasse um peso equivalente a 80% da gordura visceral nos controles. Em ambos os trabalhos citados (1999 e 2002), a expressão de mRNA de TNF- α e leptina no tecido adiposo subcutâneo foi muito menor que no grupo-controle; o mesmo não foi visto na gordura mesentérica, o que sugere mecanismos de regulação distintos entre os dois locais.

Uma diminuição de AGL ocorreu após a exérese de TAV em ratos machos obesos Glutamato Monossódico, com melhora paralela de SI hepática e periférica (KIM E COL., 1999). O nível de AGL circulantes não sofreu alteração com a ressecção de tecido adiposo subcutâneo ou visceral nos estudos anteriores.

Nosso grupo de pesquisa da Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP) (PITOMBO E COL., 2006) estudou ratos machos DIO (*Diet induced Obesity*) Swiss/Uni jovens, que desenvolvem diabetes rapidamente, associada a obesidade visceral e RI. A exérese do TAV melhorou parcialmente a hiperglicemia e a RI, avaliada por teste de tolerância a insulina (ITT). O efeito mais expressivo foi na sinalização intracelular do receptor da insulina no músculo e a normalização (aumento) dos níveis séricos de adiponectina e a redução de citocinas inflamatórias (TNF- α , IL-1 β e IL-6).

O efeito da exérese de tecido adiposo conforme o gênero sobre diferentes compartimentos adiposos foi estudado em ratos FVBN (magros) e C56BL/6J (mais suscetíveis a obesidade e

diabetes) (SHI E COL., 2007). A redução de gordura gonadal melhorou a tolerância à glicose em ratos magros FVBN de ambos os gêneros e somente nas fêmeas entre os animais C56BL/6J, magros ou obesos. No entanto, não foram encontradas diferenças na SI medida por ITT. A exérese de tecidos adiposos subcutâneo e retroperitoneal não afetaram o metabolismo glicêmico.

Como a cirurgia bariátrica oferece uma oportunidade para realizar a omentectomia em humanos, estudaram-se os efeitos aditivos da exérese de TAV epididimário associada a banda gástrica em ratos machos Zucker obesos, ZUC- $Lepr^{fa}/Lepr^{fa}$, comparando-os com banda isolada, exérese de TAV isolada e controle (ENDO E COL., 2009). Ao contrário dos estudos anteriores, a exérese de TAV isolada não apresentou diferenças em relação aos controles. Os AGL plasmáticos reduziram-se e a expressão gênica de adiponectina aumentou após banda a adição de exérese de tecido adiposo potencializou esses efeitos. Alguns benefícios da banda não tiveram efeito adicional da exérese de TAV: o incremento de adiponectinemia; a redução do reganho de peso, da ingesta, da glicemia, dos triglicérides, do HOMA-IR, do TNF- α plasmático e de sua expressão gênica no tecido adiposo subcutâneo.

As observações sobre os AGL e o metabolismo da glicose variam bastante entre os estudos, mas as alterações nas adipocinas são constantes. As divergências podem ser atribuídas a diferentes raças e graus de intolerância a glicose. Os efeitos não dependem de redução da gordura total ou da restrição calórica e observam-se inclusive em animais magros. Os efeitos parecem duradouros, pelo menos enquanto não ocorra recuperação do TAV.

A transposição do conhecimento obtido do modelo murino para a medicina humana tem limitações. Duas delas, citadas anteriormente, são o inexpressivo tecido omental nos ratos e as diferentes capacidades de expansão do tecido adiposo subcutâneo e TAV nas espécies. Além disso, a drenagem venosa do tecido visceral é diversa. No TAV estudado nos ratos a drenagem destina-se à veia cava inferior, e não ao sistema portal, ou seja, os estudos em murinos não se aplicam à Teoria

Portal. Além disso, não há evidência de que o tecido perirrenal seja significativo para a RI no homem. Em compensação, o modelo murino mantém a discussão sobre o papel dos AGL na circulação sistêmica e lança luz sobre as teorias baseadas nas adipocinas.

1.7.3. Estudos metabólicos sobre a exérese de tecido adiposo visceral em cães

Ao contrário dos ratos, os cães tem acúmulo significativo de gordura no omento maior e são geneticamente mais próximos dos seres humanos, o que tornando esse modelo de estudo mais adequado para a translação do conhecimento.

Nos primeiros estudos metabólicos de omentectomia em cães citados na literatura (HANSEN E COL., 2006), cães obesos, com omento ressecado pesando 540 ± 134 g, tiveram incremento da SI periférica (40%) e hepática (30%), avaliados por *clamp* euglicêmico-hiperinsulinêmico.

A omentectomia em cães de peso normal ($n=7$) foi comparada à cirurgia simulada (*sham*), usando o *clamp* euglicêmico-hiperinsulinêmico (LOTTATI E COL., 2009). O omento pesou em média 122 g e os cães tiveram insignificante redução de peso (2%). Através de ressonância magnética, verificou-se que o omento ressecado diminuiu em média 7% do volume de gordura visceral total; o volume de gordura subcutânea variou mas em média não foi significativo ($2,7 \pm 21\%$). A SI periférica teve um incremento médio de 68%. A secreção de insulina não teve alterações na fase hiperglicêmica dos testes.

Essas observações foram feitas em curto prazo, sem variação significativa do peso corporal dos animais. Apesar de resultados expressivos, o número de casos estudados é pequeno e não há dados sobre esse efeito em longo prazo. É plausível que haja recuperação de gordura nos depósitos viscerais remanescentes (mesentério) e que isso possa minimizar eventuais benefícios do procedimento.

1.7.4. Estudos metabólicos sobre a exérese de tecido adiposo visceral em seres humanos

Há poucos estudos sobre os efeitos metabólicos da omentectomia em seres humanos. Foram publicados dez estudos prospectivos, controlados, sobre os efeitos da omentectomia em humanos até 2014, incluindo o estudo que é tema desta tese. Em todos, o procedimento foi adjuvante à cirurgia bariátrica. Em uma destas publicações, incluiu-se um pequeno grupo, não-controlado, submetido a omentectomia isolada. Outro estudo retrospectivo comparou pacientes com câncer gástrico submetidos a gastrectomia radical com ou sem omentectomia associada. Estes estudos serão detalhados a seguir.

Outros estudos associaram a omentectomia a novas técnicas bariátricas [enterectomia parcial combinada ou não com gastrectomia em manga (*sleeve*)], porém não incluíram um grupo-controle para omentectomia, o que impossibilita avaliar o efeito desta e não serão detalhados nesta revisão (SANTORO E COL., 2008; MILLEO E COL., 2011; WU E COL., 2011).

O primeiro estudo-piloto sobre omentectomia em seres humanos foi conduzido na Suécia (Thörne e colaboradores, 2002). Os voluntários ($n = 37$, ambos os sexos) foram randomizados para a bandagem gástrica ajustável associada ou não a omentectomia, com acompanhamento por 24 meses. Os voluntários apresentavam $IMC > 35 \text{ kg/m}^2$ (média de 44 kg/m^2) e média de idade de 38 anos. Dezoito tinham intolerância à glicose, incluindo sete com DM2 (sem uso de drogas anti-hiperglicemiantes), distribuídos entre os grupos. A SI foi estimada pelo teste rápido de tolerância à insulina (ITT). O omento ressecado pesava $600 \pm 300 \text{ g}$ (0,8% do massa adiposa total). Obteve-se o emagrecimento esperado para a banda gástrica e no grupo omentectomizado houve maior redução absoluta de peso (diferença de 9 kg), com significância estatística limítrofe. Houve diferença significativa de IMC (4 kg/m^2) entre os voluntários que completaram o seguimento, mas não na análise por intenção-de-tratar (*intention-to-treat*). O perfil metabólico melhorou nos dois grupos, com vantagem para o grupo omentectomizado a partir de seis meses pós-cirurgia. Após 24 meses,

este grupo teve o dobro de redução da insulinemia e glicemia basais e de aumento de SI. Após ajuste para IMC, manteve-se a diferença e a redução da glicemia de 2h (teste oral de tolerância a glicose) mostrou-se três vezes maior. Não houve diferença no perfil lipídico, na leptina ou no PAI-1.

Depois deste estudo-piloto com a técnica de bandagem gástrica, sete novos estudos prospectivos randomizados foram publicados, envolvendo cirurgia bariátrica associada a omentectomia, cinco dos quais com a técnica de *bypass* gástrico em Y de Roux (RYGBP) e um com gastrectomia vertical em manga (*sleeve*), descritos a seguir.

Csendes e colaboradores (2009) estudaram 70 voluntários (a maioria do sexo feminino) com $IMC > 35 \text{ kg/m}^2$ submetidos a RYGBP, randomizados para omentectomia associada ou não, e reavaliados após 24 meses pós-cirurgia. Dez pacientes tinham hiperglicemia de jejum indicativa de diabetes mellitus. Não houve diferença entre os grupos na redução de peso (IMC), glicemia, insulinemia, perfil lipídico e pressão arterial. A SI não foi avaliada.

Herrera e colaboradores (2010) estudaram 22 voluntários (a maioria do sexo feminino), com $IMC > 40 \text{ kg/m}^2$, submetidos a RYGBP, randomizados para omentectomia associada ou não, e reavaliados ao longo de 3, 6 e 12 meses pós-cirurgia. Analisaram-se parâmetros semelhantes aos do estudo de Csendes e colaboradores, além de SI (avaliada por HOMA-IR), adiponectina, IL-6, TNF- α , leptina e PCR. Não houve diferença em quaisquer desses parâmetros.

Sdralis e colaboradores (2013) estudaram 31 voluntários, de ambos os gêneros, com $IMC > 35 \text{ kg/m}^2$, submetidos a gastrectomia vertical em manga (*sleeve*), randomizados para omentectomia associada ou não, e reavaliados 12 meses pós-cirurgia. Não houve diferença entre os grupos em relação à SI (avaliada pelo índice QUICKI, baseado na glicemia e insulinemia de jejum, uma alternativa ao HOMA-IR) e outros parâmetros metabólicos basais, incluindo adiponectina, omentina, IL-6, TNF- α e PCR.

Destacam-se três estudos, que avaliaram a SI pelo método considerado padrão-ouro, ou seja, o *clamp* euglicêmico-hiperinsulêmico. Dois utilizaram um refinamento da técnica de *clamp*, com glicose marcada por radioisótopos, que permite a diferenciação da SI hepática e da SI periférica (FABBRINI E COL., 2010; DUNN E COL., 2012) e outro utilizou a técnica convencional, sem glicose marcada (ANDERSSON E COL., 2014).

Fabbrini e colaboradores (2010) analisaram 22 voluntários, de ambos os sexos, com IMC > 40 kg/m², que foram submetidos a RYGBP, randomizados para omentectomia associada ou não (11 em cada grupo), e reavaliados 6 e 12 meses pós-cirurgia. Não houve diferença entre os grupos na SI hepática ou periférica (*clamp*), na SI avaliada por HOMA-IR e outros parâmetros metabólicos basais, incluindo leptina, adiponectina e PCR.

Na mesma publicação, estes autores descrevem um segundo estudo prospectivo, com omentectomia isolada em outro grupo de pacientes, portadores com DM2, porém sem grupo-controle. Foram avaliados parâmetros clínicos e os resultados de um teste de tolerância à glicose intravenosa (IVGTT), com o objetivo de avaliar a secreção de insulina e a SI, 3 meses pós-omentectomia. Não houve mudança em nenhum dos parâmetros.

O mesmo grupo de pacientes apresentados na publicação de Fabbrini e colaboradores (2011), descrita acima, foram avaliados quanto à expressão gênica em músculo esquelético biopsiado, através da técnica de microarray de RNA (TAMBOLI E COL., 2011). Após RYGBP, houve redução > 4 vezes da expressão de RNA de genes ligados à inflamação muscular (ANKRD1, CDR1, CH25H, CXCL2, CX3CR1, IL8, LBP, NFIL3, SELE, SOCS3, TNFAIP3, and ZFP36), com significativa potencialização no grupo omentectomizado. Nesta publicação, apresentaram-se resultados de outras citocinas inflamatórias (MCP-1, IL-1 β , IL-6, IL-8, IL-10 e TNF- α), que não estavam presentes no artigo de Fabbrini e colaboradores (2011), sem diferença em relação à omentectomia.

Dunn e colaboradores (2012) analisaram 40 voluntários (a maioria do sexo feminino), com IMC > 40 kg/m², dezessete dos quais com DM2, que foram submetidos a RYGBP, randomizados para omentectomia associada ou não, e reavaliados precocemente, ou seja, 1 mês pós-cirurgia. Não houve diferença entre os grupos na SI hepática ou SI periférica (*clamp*) e outros parâmetros basais de homeostase glicêmica.

Andersson e colaboradores (2014), pesquisadores do mesmo grupo do primeiro estudo-piloto (THORNE E COL., 2002), conduziram o estudo com a maior amostra de pacientes avaliada por *clamp*, em que 81 mulheres foram submetidos a RYGBP, randomizadas para omentectomia associada ou não, e 61 foram avaliadas por *clamp* antes da cirurgia e 2 anos após. Não houve diferença entre os grupos na SI (*clamp* e HOMA-IR) e demais parâmetros metabólicos basais (glicemia, insulinemia, perfil lipídico e apolipoproteínas).

Uma limitação dos estudos com *clamp*, descritos acima, foi a taxa elevada de infusão de insulina utilizada no *clamp*, com potencial de estímulo próximo de máximo (em torno de 300mUI/L), que poderia mascarar potenciais diferenças sutis entre os grupos: 2 a 3,1 mU/kg/min (FABBRINI E COL., 2010), 2,4 mUI/kg/min (DUNN E COL., 2012) e 125mUI/m² (ANDERSSON E COL., 2014). Em nosso estudo, tema desta tese, utilizamos a taxa de infusão de insulina de 40 mUI/m²/min, proposta na técnica original de DeFronzo (1979), que mantém uma concentração de insulina plasmática em torno de 100mUI/L, considerada mais fisiológica por corresponder aproximadamente à insulinemia observada no estado pós-prandial, o que permitiria observar diferenças mais sutis entre os indivíduos (BERGMAN, FINEGOOD & ADER, 1985).

Desde o estudo-piloto (THORNE E COL., 2002), a revisão da literatura mostrou somente dois estudos com efeitos metabólicos positivos associados à omentectomia: o estudo de Tamboli e colaboradores (2011), descrito acima, sobre a expressão de RNA em músculo esquelético, e o estudo de Dillard e colaboradores (2013), descrito a seguir.

Dillard e colaboradores (2013) estudaram 28 voluntários (a maioria do sexo feminino), com IMC 35-50 kg/m², submetidos a RYGBP, randomizados para omentectomia associada ou não. Foram avaliados glicemia, insulinemia, perfil lipídico, PCR, TNF- α , IL1- β , IL-6, IL-8, IL-10, PAI-1, fibrinogênio, adiponectina total e adiponectina de alto peso molecular (HMW). A SI foi avaliada pelo HOMA-IR. Três meses após a cirurgia, alguns parâmetros tiveram mudanças favoráveis no grupo omentectomizado, mas não no grupo controle: uma redução significativa de glicemia, de colesterol total e de VLDL, e um aumento da razão [HMW] : [adiponectina total]. Não houve seguimento além deste tempo. Apesar dos resultados aparentemente favoráveis à omentectomia, não houve diferença estatística entre os valores absolutos de quaisquer parâmetros e não foi apresentada uma comparação da variação (Δ) destes, entre os grupos.

Um estudo retrospectivo (KIM, HA & LE ROUX, 2014) avaliou os efeitos metabólicos da gastrectomia radical com ou sem omentectomia (total ou parcial) em 67 pacientes não-obesos, com câncer gástrico, ao longo de um ano após cirurgia. A gastrectomia teve efeitos positivos em alguns parâmetros metabólicos (IMC, perfil lipídico), sem efeito adicional da omentectomia.

Em resumo, além do estudo que é tema desta tese, a revisão da literatura mostrou outros nove estudos prospectivos randomizados com cirurgia bariátrica associada a omentectomia, a maioria com RYGBP (QUADRO 4). A SI foi avaliada em seis deles, sendo três com o método de *clamp* euglicêmico-hiperinsulinêmico, considerado o padrão-ouro (FABBRINI E COL., 2010; DUNN E COL., 2012; ANDERSSON E COL., 2014). A melhora adicional da SI, relacionada à omentectomia, só foi demonstrada no estudo inicial de Thorne e colaboradores (2002). Além deste, somente um mostrou efeito adicional da omentectomia em alguns parâmetros metabólicos (DILLAR E COL., 2013), que não foram confirmados pelos demais, e outro mostrou influência positiva da omentectomia na expressão gênica em músculo esquelético (TAMBOLI E COL., 2011).

QUADRO 4. Estudos prospectivos randomizados sobre os efeitos metabólicos da omentectomia.

Estudos	Thorne e col., 2002	Csendes e col., 2009	Herrera e col., 2010	Fabbrini e col., 2010; Tamboli e col., 2011	Dunn e col., 2012	Dillard e col., 2013	Sdralis e col., 2013	Andersson e col., 2014
Amostra	37 (M/F); perda: 13	70 (M/F)	24 (M/F); perda: 2	22 (M/F) + 10 DM2*	40 (M/F)	28 (M/F)	31 (M/F)	81 (F); perda: 20
Fenótipo	IMC ≥ 35	IMC ≥ 35	IMC ≥ 40 ; síndrome metabólica	IMC ≥ 40	IMC ≥ 40 (17 = DM2)	IMC 35-50	IMC ≥ 35	IMC ≥ 35
Cirurgia	Banda gástrica	RYGBP	RYGBP	RYGBP; omentectomia isolada*	RYGBP	RYGBP	<i>Sleeve</i>	RYGBP
Seguimento	24 meses	24 meses	12 meses	12 meses*	1 mês	3 meses	12 meses	24 meses
SI	+ (KITT)	NA	O (HOMA-IR)	O (<i>clamp</i> , glicose radiomarcada) O (IVGTT)*	O (<i>clamp</i> , glicose radiomarcada)	NA	O (QUICKI)	O (<i>clamp</i>)
Função de célula beta	NA	NA	NA	O (IVGTT)*	NA	NA	NA	NA
Outros achados	+ [Curvas glicêmica e insulinêmica (TTGO)]	O (basais)	O (basais, adipocinas)	O (basais, adipocinas) + [inflamação muscular (RNA)]	O (basais)	+ (glicemia, lipídios, adiponectina)	O (basais, adipocinas)	O (basais)

M = sexo masculino; F = sexo feminino; perda = número de indivíduos com perda de seguimento; DM2 = diabetes mellitus tipo 2; IMC = índice de massa corporal; RYGBP = bypass gástrico em Y de Roux; *sleeve* = gastrectomia vertical em manga; SI = sensibilidade à insulina; KITT = índice K do teste de tolerância à insulina; HOMA-IR = índice de resistência à insulina (*Homeostasis Model Assessment*); QUICKI = *insulin sensitivity check index*; *clamp* = *clamp* euglicêmico-hiperinsulinêmico; NA = não avaliada no estudo; TTGO = teste de tolerância à glicose oral; + = achados favoráveis à omentectomia; O = ausência de achados favoráveis à omentectomia; basais = exames basais de rotina clínica, relacionados ao metabolismo do açúcar e de lipídios. *Em um subestudo com 10 pacientes diabéticos submetidos a omentectomia isolada e avaliados por IVGTT antes e após 3 meses.

A função da célula beta foi avaliada em um estudo em pacientes diabéticos submetidos a omentectomia isolada, sem grupo-controle, o qual não identificou quaisquer efeitos metabólicos. Entretanto, os estudos controlados limitaram-se a avaliar alguns parâmetros da homeostase glicêmica, como glicemia e insulinemia de jejum ou HbA1c, sem avaliar diretamente a influência da omentectomia na função da célula beta.

1.8. MÉTODOS DE AVALIAÇÃO DA SENSIBILIDADE À INSULINA E DA FUNÇÃO DA CÉLULA BETA

1.8.1. Sensibilidade à insulina

A sensibilidade à insulina (SI) pode ser definida como o grau de resposta metabólica à ação à insulina no organismo, como um todo, ou em diferentes tecidos, e mais comumente refere-se ao metabolismo de carboidratos e, em particular, à capacidade da insulina de redução da glicemia. A SI é influenciada fortemente por fatores hereditários (em geral, poligênicos) e por fatores adquiridos, sejam ambientais ou epigenéticos (ou seja, pela reprogramação da expressão gênica por ação do ambiente) (SEMPLE E COL., 2011).

A SI tem uma distribuição normal na população e a resistência à insulina (RI) é o extremo negativo deste espectro. A RI é definida como a resposta diminuída à ação da insulina, em geral referente à capacidade de redução da glicemia.

A obesidade é o principal dos fatores adquiridos que influenciam negativamente a SI e é considerada um estado de RI per se, mais acentuadamente quando a adiposidade tem distribuição corporal central (abdominal) (GELONEZE E COL., 2006). Dentre outras situações de RI, podemos citar as condições em que há aumento dos hormônios contra-reguladores da insulina, como os corticosteróides, o hormônio de crescimento (GH) ou o glucagon. Isto ocorre fisiologicamente na puberdade ou pode ser resultante de doenças de hiperprodução hormonal ou do uso farmacológico de corticóides ou de GH. O envelhecimento é outra situação fisiológica associada a RI (SEMPLE E COL., 2011).

A RI está intimamente associada a algumas das doenças crônicas mais prevalentes no mundo, como o diabetes melito tipo 2 (DM2), a aterosclerose e a esteatose hepática. A RI compõe a base fisiopatológica de vários distúrbios metabólicos, agrupados em síndromes, que predis põem a

estas doenças ou que as acompanham, como a síndrome metabólica e a síndrome dos ovários policísticos (SEMPLE, 2011).

A SI tem o *clamp* euglicêmico-hiperinsulinêmico como método de avaliação padrão-ouro, no qual o índice de sensibilidade corresponde, sucintamente, ao grau de consumo de glicose, equivalente à taxa de infusão de glicose necessária para manter a euglicemia em um estado hiperinsulinêmico, obtido por uma infusão constante de insulina (GELONEZE E COL., 2006). Devido à complexidade do *clamp*, foram validados diversos métodos substitutivos para estimar a SI, sejam eles dinâmicos (também com certa complexidade) ou baseados em parâmetros basais. O mais simples desses métodos é a insulinemia de jejum. O índice de HOMA-IR (*Homeostasis Model Assessment – Insulin Resistance index*) é outro método simples, porém mais acurado que a insulinemia, pois seu cálculo representa a relação entre a glicemia em jejum e a insulinemia concomitante (GELONEZE E COL., 2009). O modelo possibilita também o cálculo do índice HOMA- β , para a função da célula beta (discutido adiante nesta seção), a partir dos mesmos valores de glicemia e a insulinemia.

O HOMA-IR pode ser calculado pela fórmula: $(IJ \times GJ) / 22,5$; onde IJ corresponde à insulinemia de jejum em mU/l, e GJ, à glicemia de jejum em mmol/l. Em função da mudança nos métodos laboratoriais de dosagem de insulina desde a criação do HOMA-IR, na década de 80, o cálculo foi atualizado e é calculado através de modelo matemático, recebendo a denominação de HOMA2-IR, com calculadora disponível em um sítio da internet (www.dtu.ox.ac.uk/homacalculator) (GELONEZE E COL., 2009).

A interpretação dos métodos substitutivos que utilizam a insulinemia de jejum ou pós-estímulo (dinâmica) sofre influência da capacidade de secreção de insulina das células beta pancreáticas. Na insuficiência de produção de insulina, a SI é superestimada por estes métodos (WALLACE E COL. 2004).

Para qualquer índice de SI, o nível de corte para a definição de RI é arbitrário, e pode corresponder ao extremo inferior da distribuição normal de SI numa população, ou ao nível que apresenta a melhor equilíbrio entre especificidade e sensibilidade estatísticas com o objetivo de identificar indivíduos com alterações metabólicas ou cardiovasculares associadas à RI (SEMPLE E COL., 2011).

Clamp euglicêmico-hiperinsulinêmico

Existem diferentes protocolos de avaliação da SI através do *clamp* euglicêmico-hiperinsulinêmico. Utilizamos neste estudo o método descrito por DeFronzo (1979), adaptado pelo grupo italiano de Ferrannini (MUSCELLI E COL., 2005).

Após jejum mínimo de 12 h, são instalados dois acessos venosos com catéter flexível, sendo o primeiro retrógrado em veia antecubital para coleta de sangue e a segunda no antebraço, próximo ao cotovelo, para infusões. A mão onde é puncionada a veia antecubital permanece aquecida em torno de 50°C em caixa aquecida ou manta térmica elétrica para "arterialização" do sangue venoso. Os cateteres são mantidos pervios através da infusão de 1 ml de solução salina após cada coleta.

O exame consiste na infusão contínua de insulina ($40 \text{ mU/m}^2/\text{min}$), após dose maior com decréscimo exponencial nos primeiros 10 min (*priming*), a fim de atingir hiperinsulinemia em torno de 100 mU/L (600 pmol/L) após a primeira hora. Mantém-se a glicemia em concentração próxima à medida em jejum (variação <5-10%) através de infusão de glicose a 10% em taxa variável. As infusões são reguladas por bombas eletrônicas de infusão contínua. O sangue venoso é coletado a cada 5 min para determinar a glicemia em aparelho analisador de glicose YSI 2700 Biochemistry Analyzer (Yellow Springs Inc., Yellow Springs, OH, USA). Em função dessas medidas o observador ajusta empiricamente a infusão de glicose para manter a glicemia constante.

Cada exame tem duração prevista de 5h, sendo 1h de período basal, 1h para atingir o

equilíbrio, 2h para avaliação do estado de equilíbrio (*steady state*) e 1h para observação do paciente após término da infusão insulínica. Após o período experimental, uma refeição é oferecida à(ao) participante do estudo.

Amostras de sangue são coletadas nos tempos -20, 0, 30, 60, 90, 120, 150 e 180 min, centrifugadas e os soros foram congelados imediatamente a -30°C.

O índice de SI consumo corresponde ao consumo de glicose (*glucose disposal*), calculado a partir da taxa de infusão de glicose exógena (GIR, *glucose infusion rate*) durante o período do *clamp*, e corrigida pelas modificações da glicemia (considerando-se o volume de distribuição corporal da glicose de 250ml/kg de peso corporal).

Os valores de utilização da glicose são ajustados para o peso corporal total (GIR, medida pela unidade $\mu\text{mol}/\text{min}/\text{kg}$) ou, preferencialmente, pela massa magra (valor de M, medida por $\mu\text{mol}/\text{min}/\text{kg}_{\text{MM}}$, onde kg_{MM} = quilograma de massa magra). Os períodos considerados devem ser de 30 a 60 min, após a primeira hora, nos quais se mantenha um estado de equilíbrio (variação de GIR menor que 5 a 10%). Os tempos mais utilizados são 80 a 120 min e 120 a 180 min. Em estados patológicos relacionados à RI normalmente há atraso no incremento de GIR; por isso, prefere-se o intervalo entre 120 e 180 min ($\text{GIR}_{120-180 \text{ min}}$, $\text{M}_{120-180 \text{ min}}$) ou entre 150 e 180 min ($\text{GIR}_{150-180 \text{ min}}$, $\text{M}_{150-180 \text{ min}}$).

Podem ser utilizados outros índices derivados de M, ajustados respectivamente para a glicemia ou para a insulinemia no estado de equilíbrio do teste: MCRg [*glucose metabolic clearance rate*, ou taxa de depuração metabólica da glicose, calculada por $\text{M}/(\text{glicemia média no estado de equilíbrio})$] e M/I [$\text{M}/(\text{insulinemia média no estado de equilíbrio})$]. Entretanto, estes índices não tem vantagens adicionais, em geral.

1.8.2. Função da célula beta

Ao contrário da SI, que possui no *clamp* euglicêmico-hiperinsulinêmico seu padrão-ouro de avaliação, para a função das células beta pancreática não há um teste padrão-ouro, pois a sua avaliação é muito mais complexa. Seriam necessários múltiplos testes em cada indivíduo, para fornecer informações de diferentes aspectos da secreção de insulina, e mesmo assim há o risco de que diferentes testes proporcionariam ranqueamentos diferentes entre os indivíduos (FERRANNINI E COL., 2004).

A avaliação da função da célula beta *in vivo* baseia-se na concentração de insulina ou de peptídeo C plasmáticos e necessita da determinação da resposta secretória de insulina para um dado estímulo. A utilização da insulina plasmática representa uma abordagem clássica que ainda é utilizada em muitos estudos. Em geral, o volume de distribuição corporal da insulina não apresenta grandes variações em diferentes taxas de secreção. Contudo, após a sua liberação na circulação portal, a insulina sofre extração hepática da ordem de 50-60% e passa por uma depuração periférica significativa e variável sob diferentes condições metabólicas. Assim, a simples utilização da insulinemia periférica reflete parcialmente a secreção de insulina, pois parte da insulina secretada pelo pâncreas não alcança a circulação sistêmica (RODEN, 2007).

Para contornar as limitações inerentes à distribuição da insulina plasmática, é possível utilizar a dosagem do peptídeo C plasmático como marcador de função da célula beta. O peptídeo C, co-secretado em concentrações equimolares às de insulina, não sofre extração hepática, possui uma depuração periférica relativamente constante e uma meia vida mais longa (~ 30 minutos) que a insulina (~ 4 minutos). A dosagem do peptídeo-C associada à dosagem da insulina plasmática permite a reconstrução da taxa de secreção pancreática de insulina de forma mais acurada a partir das técnicas matemáticas de deconvolução e modelagem, além de possibilitar a avaliação simultânea da extração hepática de insulina (COBELLI E COL., 2007).

Outra questão a ser considerada na avaliação da função da célula beta refere-se à concomitante avaliação da SI. Análises matemáticas da relação existente entre secreção de insulina e SI revelaram a existência de uma função hiperbólica, com um produto constante entre as duas variáveis, o qual é denominado índice de disposição, ou *disposition index* (DI). A relação hiperbólica significa que a mudança de uma das variáveis é espelhada por uma alteração recíproca na outra variável. Se a célula beta de um indivíduo responde a uma diminuição na SI, aumentando adequadamente a secreção de insulina, o produto da função da célula beta pela SI (*disposition index*) mantém-se inalterado e o nível de normotolerância à glicose é mantido. Por outro lado, se não houver um aumento compensatório na função da célula beta em paralelo à diminuição da SI, o indivíduo desenvolve intolerância à glicose. Em essência, diferentes níveis de tolerância à glicose representam diferentes hipérbolos (COBELLI E COL., 2007).

Os métodos laboratoriais para avaliação da capacidade funcional da célula beta podem ser divididos em protocolos realizados em jejum e protocolos dinâmicos com estímulo oral ou intravenoso. Como não há um teste padrão-ouro para o estudo da função da célula beta, é importante conhecer quais aspectos celulares da secreção estão sendo avaliados em cada teste.

Testes em estado de jejum

O estudo da função da célula beta no jejum se baseia na avaliação da homeostase glicêmica e depende fortemente da precisão dos ensaios utilizados, pois pequenos erros nas dosagens podem afetar significativamente os resultados (FERRANNINI E COL., 2004). Na realidade, as concentrações basais refletem um único aspecto da complexa curva de dose-resposta da relação glicose-insulina e, assim, não pode fornecer informações sobre a capacidade das células beta em responder às variações nas concentrações glicêmicas que ocorrem após a ingestão de alimentos (COBELLI E COL., 2007). Além disso, como discutido anteriormente, as concentrações

plasmáticas de insulina não refletem de forma acurada a sua real secreção (FERRANNINI E COL., 2004).

O método mais utilizado é o modelo matemático HOMA (*Homeostasis Model Assessment*), o qual postula que a deficiente secreção de insulina pela célula beta pode ser determinada a partir de quadros hiperglicêmicos, uma vez conhecida a quantidade de insulina plasmática para determinada concentração glicêmica. Como discutido acima, o modelo também possibilita o cálculo do índice de RI, o HOMA-IR. A fórmula para o cálculo do HOMA- β é: $(20 \times IJ)/(GJ - 3,5)$; onde IJ corresponde à insulinemia de jejum em mU/l, e GJ, à glicemia de jejum em mmol/l (GELONEZE E COL., 2009). O HOMA- β não deve ser analisado de forma isolada e sim em conjunto com a RI. Indivíduos com elevada SI secretam menos insulina e, nesses casos, a avaliação isolada pode levar ao diagnóstico falso-positivo de disfunção da célula beta (WALLACE E COL., 2004).

Testes dinâmicos com estímulo oral ou intravenoso

Os protocolos dinâmicos fornecem uma avaliação mais confiável da função da célula beta que os testes em jejum. Os testes de estímulo permitem, entre vários outros aspectos, caracterizar as primeira e segunda fases da secreção de insulina, fundamentais para sua compreensão.

Os aspectos fundamentais da função da célula beta são a primeira e segunda fases da secreção de insulina, que constituem a secreção bifásica da insulina em resposta à glicose ou outros estímulos (aminoácidos, ácidos graxos livres, sulfoniluréias, glinidas). A primeira fase é aguda e de curta duração, e corresponde à liberação (exocitose) imediata de insulina pré-formada, estocada em grânulos secretórios citoplasmáticos presentes junto à membrana celular das células beta. Persistindo o estímulo, ocorre a segunda fase, menos intensa e prolongada, que corresponde à continuidade da liberação da insulina pré-formada e da liberação de insulina proveniente de nova produção e translocação dos novos grânulos de insulina para a membrana (RODEN, 2007).

A primeira fase da secreção de insulina é um dos aspectos da função da célula beta de maior interesse, pois a sua deficiência (lentificação e diminuição) é característica do diabetes mellitus e prediz o seu desenvolvimento (RODEN, 2007).

Os testes com estímulo oral diferem dos testes com estímulo intravenoso em relação aos mecanismos fisiológicos que estimulam a secreção de insulina. A ingestão de nutrientes estimula o eixo êntero-insular, estimulando a liberação dos hormônios incretínicos GIP e GLP-1 que notadamente potencializam a secreção de insulina. É importante considerar que a magnitude da potencialização depende de inúmeros fatores: quantidade e composição calórica ingerida, velocidade de absorção pelo trato digestivo, grau de ativação neural, secreção dos hormônios incretínicos, atividade da enzima dipeptidil peptidase-4 que degrada esses hormônios, e, também, da função intrínseca das células beta, uma vez que as incretinas se ligam a receptores específicos nas células beta e ativam a sinalização celular que resulta na secreção de insulina. O estímulo oral proporciona uma avaliação mais fisiológica da função da célula beta comparada ao estímulo intravenoso. Em contrapartida, os testes orais não conseguem distinguir possíveis defeitos intrínsecos ao eixo êntero-insular (FERRANNINI E COL., 2004).

A variação intra-individual da secreção de insulina é uma das limitações dos diversos testes, sendo da ordem de 15-25% nos testes de estímulo intravenoso e ainda maior nos testes de estímulo oral (em torno de 30%) (FERRANNINI E COL., 2004).

O QUADRO 5 apresenta os principais testes de estímulo para avaliação da função da célula beta.

QUADRO 5. Testes de estímulo para avaliação da célula beta.

Testes	Protocolos	Cálculos	Considerações
IVGTT	Regular: bolo de glicose intravenoso e coletas de sangue por 3 a 4 horas. Modificado: protocolo regular + injeção de insulina administrada aos 20 minutos do teste.	- 1ª fase de secreção de insulina e 2ª fase de secreção de insulina. - SI e extração hepática de insulina.	- Avaliação da 2ª fase de secreção de insulina prejudicada em indivíduos com deficiência intensa de secreção. - Infusão de insulina pode causar hipoglicemia, liberar hormônios contra-reguladores e subestimar a SI.
Clamp hiperglicêmico	Controle basal, seguido da infusão de glicose em bolo para elevar a glicemia a um valor alvo desejado, com posterior infusão contínua de glicose para manter a glicemia no platô hiperglicêmico por 2 a 3 horas.	- 1ª e 2ª fases de secreção de insulina. - SI e extração hepática de insulina.	- Demorado. - Alto custo.
Teste de arginina	Infusão intravenosa em bolo de 5g de arginina com coletas de sangue nos 10 min. subsequentes. Realizado após IVGTT ou <i>clamp</i> hiperglicêmico, em que já existe um quadro hiperglicêmico, o qual ainda pode ser elevado (~ 450 mg/dl).	- Resposta máxima aguda da secreção de insulina.	- Pode causar desconforto ao avaliado (cãimbras, hipotensão). - Não permite avaliação da SI. - Alto custo.
TTOG	Controle basal, seguido da ingestão de solução com 75 g de glicose, seguidos de coletas de sangue por 2, 3 ou 4 horas.	- Equações empíricas ou modelos matemáticos para função da célula beta, SI e extração hepática de insulina.	- Requerem métodos apropriados de normalização da resposta secretória para um dado estímulo, pois equações empíricas podem gerar valores discrepantes.
Teste de refeição padrão	Controle basal, seguido da ingestão de alimentos contendo diversos macronutrientes. As coletas de sangue são realizadas durante as 3 horas subsequentes à ingestão.		

Teste de Tolerância a Glicose Intravenosa (IVGTT)

O teste de tolerância a glicose intravenosa (IVGTT, *intravenous glucose tolerance test*) permite a avaliação da primeira fase de secreção de insulina nos primeiros 10 min do teste, com a possibilidade de avaliar a segunda fase de secreção no restante do teste, com duração de 60 a 180 min.

A maioria dos protocolos recomenda a dose de glicose intravenosa de 0,3 a 0,5 g/kg de peso corporal. A dose total máxima normalmente recomenda é de 35g (MCCULLOCH E COL., 1993).

Os protocolos do grupo ICARUS estão entre os mais utilizados (MCCULLOCH E COL., 1993). Em jejum, obtém-se dois acessos venosos periféricos com cateter flexível, um para coleta de sangue e outro para infusão de glicose. Após coleta de sangue nos tempos -15 e 0 min, faz-se a administração intravenosa de glicose a 25% (0,5 g/Kg de peso) em *bolus* (por até 2 min) e seguem-se coletas de alíquotas de sangue (5 ml) nos tempos 1, 3, 5, 7, 10, 20, 30, 40, 50 e 60 minutos, tendo o final da infusão de glicose como referência. Em cada amostra de sangue são dosadas a glicemia e a insulinemia.

A primeira fase de secreção de insulina é medida nos primeiros 10 min, através da resposta aguda da insulina (AIR, *acute insulin response*). Diversos são utilizados, como o valor máximo de insulinemia, a soma dos valores de insulinemia de todos os tempos ou de alguns tempos (1+3 min, por exemplo), ou, preferencialmente, a área sob a curva da insulinemia. A AIR então pode ser calculada como a área incremental sob a curva da insulinemia (pmol/L x10 min) nos primeiros 10 min do IVGTT, ou seja, a área total sob a curva subtraída da área sob a insulinemia basal. As áreas sob curva são calculadas pela regra trapezoidal.

A secreção de insulina é também ajustada para a SI medida no *clamp*, através do índice de disposição (DI, *disposition index*): $DI = AIR \times M$ (pmol/L/umol/kg_{FFM}/min).

2. JUSTIFICATIVA E OBJETIVOS

2.1. JUSTIFICATIVA

A obesidade visceral está diretamente relacionada à RI. Acredita-se que o acúmulo de TAV seja um fator causal; no entanto, pode se tratar de uma manifestação concomitante a outras disfunções metabólicas. A exérese desse tecido é um modelo de estudo para esclarecer essa relação. Estudos em modelos animais apontam para benefício da exérese de TAV. Estudos de omentectomia em humanos apresentam resultados controversos. A presente pesquisa busca esclarecer as relações fisiopatológicas da adiposidade visceral e testar uma possível aplicação terapêutica da omentectomia na obesidade e síndrome metabólica.

2.2. OBJETIVO PRINCIPAL

Avaliar o efeito da omentectomia sobre a SI em obesos grau III submetidos a cirurgia bariátrica (*bypass* gástrico em Y de Roux com anel inelástico – técnica de Capella) no pós-operatório precoce, com mínima redução de peso corporal, e ao longo do emagrecimento.

2.3. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1. Avaliar a evolução da SI após omentectomia no pós-operatório precoce, minimizando a influência do emagrecimento.
2. Avaliar a evolução da SI após omentectomia em médio prazo (6-8 meses) e na estabilização do peso corporal (12-15 meses).
3. Avaliar a evolução da secreção de insulina após omentectomia no pós-operatório precoce e ao longo do emagrecimento, avaliada através de estímulo endovenoso, objetivando-se a capacidade da célula beta pancreática independente da ação direta de incretinas,

privilegiando os efeitos metabólicos globais da cirurgia.

4. Avaliar os efeitos da omentectomia e da cirurgia bariátrica sobre a evolução de marcadores bioquímicos do metabolismo da glicose e dos lipídios, marcadores inflamatórios e adipocinas.
5. Avaliar possível mudança na evolução da perda de peso em omentectomizados em relação à distribuição corporal da gordura, através das medidas antropométricas.
6. Comparar a evolução dos compartimentos adiposos abdominais subcutâneo e intra-abdominal entre omentectomizados e não-omentectomizados, através de ecografia abdominal.

2.4. HIPÓTESES

1. A omentectomia promove aumento da SI independente dos efeitos da cirurgia bariátrica. Esse efeito pode ser mais evidente no pós-operatório precoce, minimizando a influência do emagrecimento. Este efeito é promovido pela remoção de um tipo de tecido adiposo que libera, na circulação sanguínea, adipocinas que reduzem a SI.
2. O aumento da sensibilidade insulínica promovido pela omentectomia e a redução de adipocinas tóxicas para as células beta pancreáticas terá efeitos positivos sobre a secreção de insulina. Esse efeito pode ser mais evidente através de estímulo endovenoso em vez do estímulo oral, por contornar a influência da ação incretínica, aumentada pelo *bypass* intestinal após a cirurgia.
3. A retirada de tecido adiposo visceral (TAV) pode afetar a distribuição corporal da gordura e/ou o acúmulo de gordura total, através de transformações na SI nos adipócitos ou na sua regulação endócrina ou nervosa.
4. A remoção do omento maior seria evidenciada por método de imagem (ecografia

abdominal) no pós-operatório precoce. Em longo prazo a redução dessas medidas poderia não ser significativamente maior nos omentectomizados devido à redução da gordura secundária à cirurgia bariátrica. É possível que haja diferença na evolução do subcutâneo por alteração da regulação endócrina nos omentectomizados. Estes apresentariam menor razão gordura visceral/subcutânea.

3. RESULTADOS – ARTIGO PUBLICADO

A metodologia e os resultados desta tese são apresentados a seguir, em formato alternativo, qual seja a versão final do artigo científico publicado:

Lima MM, Pareja JC, Alegre SM, Geloneze SR, Kahn SE, Astiarraga BD, Chaim ÉA, Baracat J, Geloneze B. Visceral fat resection in humans: effect on insulin sensitivity, beta-cell function, adipokines, and inflammatory markers. Obesity (Silver Spring) 2013;21:E182-9.

A aprovação do projeto da pesquisa pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas encontra-se no ANEXO 1 desta tese.

Visceral Fat Resection in Humans: Effect on Insulin Sensitivity, Beta-Cell Function, Adipokines, and Inflammatory Markers

Marcelo M. O. Lima¹, Jose C. Pareja^{1,2}, Sarah M. Alegre³, Sylka R. Geloneze¹, Steven E. Kahn⁴, Brenno D. Astiarraga^{1,3}, Éllinton A. Chaim², Jamal Baraca⁵ and Bruno Geloneze¹

Objective: The visceral fat is linked to insulin resistance, the metabolic syndrome, type 2 diabetes and an increased cardiovascular risk, but it is not clear whether it has a causative role.

Design and Methods: Surgical resection of this fat depot is a research model to address this issue. Twenty premenopausal women with metabolic syndrome and grade III obesity were randomized to undergo Roux-en-Y gastric bypass (RYGBP) either alone or combined with omentectomy. Insulin sensitivity (IS; euglycemic-hyperinsulinemic clamp), acute insulin response to glucose (AIR; intravenous glucose tolerance test), disposition index (DI = AIR × IS measured by clamp), lipid profile, adipokine profile (leptin, adiponectin, resistin, visfatin, interleukin-6, TNF- α , MCP-1), ultra-sensitive C-reactive protein (CRP), body composition, and abdominal fat echography were assessed prior to surgery and 1, 6, and 12 months post-surgery.

Results: Omentectomy was associated with greater weight loss at all time points. IS improved similarly in both groups. Omentectomy was associated to lower CRP after 12 months, but it did not influence adipokines and other metabolic parameters. Among non-diabetic subjects, omentectomy was associated with a preservation of baseline AIR after 12 months (as opposed to deterioration in the control group) and a greater DI after 6 and 12 months.

Conclusion: Although omentectomy did not enhance the effect of RYGBP on insulin sensitivity and adipokines, it was associated with a preservation of insulin secretion, a greater weight loss, and lower CRP.

Obesity (2013) **21**, E182-E189. doi:10.1002/oby.20030

Introduction

Visceral obesity is linked to insulin resistance, the metabolic syndrome, type 2 diabetes (T2DM), and increased cardiovascular risk (1,2). Whether this relationship is causative or correlative has been debated extensively (3-6). Surgical resection of visceral fat (VF) provides an experimental model to address this issue.

Resection of VF improved insulin sensitivity (IS), glucose tolerance, and the adipokine profile in rats (gonadal and perirenal depots) (7-9) and improved IS in dogs (greater omentum) (3,10). The metabolic effect(s) of greater omentectomy (OM) in humans is unclear from studies in which it was randomly combined with bariatric surgery.

In the first human study (11), the metabolic improvement after adjustable gastric banding was potentiated in the OM group, including IS (estimated by the insulin tolerance test, ITT). However, in subsequent studies, OM did not provide additional benefit to Roux-en-Y gastric bypass (RYGBP) on basal metabolic parameters, including adipokines (12-14). One of these studies (14) assessed IS using the euglycemic-hyperinsulinemic clamp, 6 and 12 months post-surgery and found that the addition of OM was not superior to RYGBP alone. However, they did not perform assessments shortly after surgery when significant weight loss has not yet occurred. Thus, given that metabolic changes have been shown to occur rapidly after surgery, there is a need to better understand whether removal of visceral fat can augment these changes, including that on

¹ Laboratory of Investigation in Metabolism and Diabetes (LIMED)/Gastrocentro, State University of Campinas (UNICAMP), Campinas, São Paulo, Brazil. Correspondence: Marcelo M. O. Lima (endo.marcelolima@gmail.com) ² Department of Surgery, State University of Campinas (UNICAMP), Campinas, São Paulo, Brazil ³ Department of Internal Medicine, State University of Campinas (UNICAMP), Campinas, São Paulo, Brazil ⁴ Division of Metabolism, Endocrinology and Nutrition, Department of Medicine, VA Puget Sound Health Care System and University of Washington, Seattle, Washington, USA ⁵ Department of Radiology, State University of Campinas (UNICAMP), Campinas, São Paulo, Brazil

Disclosure: The authors declared no conflicts of interest.

This study is registered at clinicaltrials.gov (NCT00545805).

Funding agencies: This study was funded by Fundação de Apoio à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP), São Paulo, Brazil (Protocol 05/58627-2) and supported in part by funding from the US Department of Veterans Affairs.

Received: 6 February 2012 **Accepted:** 5 July 2012 **Published online** 14 September 2012. doi:10.1002/oby.20030

insulin sensitivity, beta-cell function, and the large number of adipokines known to be elicited by this fat depot.

To address the role of VF on metabolism, we designed a randomized trial assessing the short- and long-term additive effects of OM to RYGBP on metabolic parameters in humans with glucose tolerance ranging from normal to T2DM.

Methods and Procedures

Twenty grade III, obese, premenopausal women of age 35.3 (6.7) years [mean (standard deviation)], with the metabolic syndrome according to the International Diabetes Federation criteria (15), participated in a prospective trial that had been approved by the Institutional Ethics Review Board at State University of Campinas (UNICAMP). All participants provided written informed consent before participation and underwent an open RYGBP between March 2006 and February 2008. Half ($n = 10$) were randomized to simultaneously receive a total greater OM, while the other half served as controls (CT). Some data on the acute effect of RYGBP and OM (a month post-surgery) has already been published elsewhere (16).

Glucose tolerance was classified by a standard oral glucose tolerance test prior to surgery. Subjects with T2DM ($n = 6$) were being treated with lifestyle intervention only and had acceptable glucose control as evidenced by HbA1c < 7%, without previous use of glucose-lowering agents. Four of those had a prior diagnosis of T2DM for 1-3 years.

Phenotypic evaluations were done within 4 weeks before surgery and at 1 (t1), 6-8 (t2), and 12-15 (t3) months post-surgery. HbA1c was measured at 3 months rather than 1 month post-surgery.

Anthropometrics and body composition

Anthropometric measurements included height, weight, as well as waist (just above right upper iliac crest) and hip (at the major trochanters) circumferences. From these, we also calculated BMI, waist-to-hip, and waist-to-height ratios. Body composition was estimated using electric bioimpedance (Biodynamics Corp., Seattle, WA).

Abdominal fat thickness was measured in triplicate using echography by a single operator, who was blinded to the treatment, with subjects supine, at the end of a quiet expiration. A 3.5-MHz convex transducer was placed without compression in the xypho-umbilical line right above aortic bifurcation (above the navel). Subcutaneous (SF) and visceral fat (VF) thicknesses corresponded to the distances, respectively, between the skin-fat and fat-muscle interfaces and between the internal face of the muscle and the aorta posterior wall.

Insulin sensitivity

To determine IS, a 180-min euglycemic-hyperinsulinemic clamp was performed (17). For this, a primed continuous intravenous insulin infusion (40 mU/m²/min) was administered. Fasting glycemia was maintained (variation less than 5%) by a variable rate glucose infusion and blood glucose determination (glucose oxidase) every 5 min by YSI 2700 Biochemistry Analyzer (Yellow Springs Inc., Yellow Springs, OH). If fasting hyperglycemia was present, it was first corrected to a target of 100 mg/dL by an intravenous insulin infusion. IS was calculated as the glucose infusion rate (GIR) in the

last 60 min (steady state), corrected for the glucose distribution space, and adjusted to fat-free mass (FFM), resulting in the M -value. Also, the M -value was adjusted for steady-state insulin (M/I) as an alternative index of IS.

Beta-cell function

Beta-cell function was assessed using an intravenous glucose tolerance test (IVGTT). Dextrose water (25%; 0.5mg/kg) was administered as a bolus injection over 1 min. The total dextrose dose exceeded 20 g, which is a maximally stimulating dose (18), for all tests both before and after surgery. Blood was drawn from the opposite arm at -15, 0, 1, 3, 5, 7, 10, 30, and 60 min for glucose and insulin analyses. The acute (first-phase) insulin response to glucose (AIR) was calculated as the incremental area under the curve (AUC) of insulin in the first 10 min of the test. The disposition index (DI) was calculated as the product of AIR and IS (measured as the clamp M -value).

Blood analyses

Serum samples were assayed for insulin (ELISA, Bayer Corp., Tarrytown, NY), free fatty acids (FFA) (ELISA, Wako Chemicals, Richmond, VA), leptin, adiponectin, visfatin, resistin, interleukin-6 (IL-6), tumor necrosis factor- α (TNF- α), macrophage-chemoattractive protein-1 (MCP-1), and ultra-sensitive C-reactive protein (CRP) (ELISA, R&D Systems Inc., Minneapolis, MN). Routine standard analyses were also performed: HbA1c (using high-performance liquid chromatography), total cholesterol, LDL-cholesterol, HDL-cholesterol, and triglycerides. The leptin-to-fat mass ratio (Lep/FM) was calculated as basal leptin divided by body fat mass (FM).

Statistics

Data are presented as mean and SD, unless otherwise specified. Post-surgery change (Δ) in the variables was calculated as the percent difference from baseline values.

SPSS v12 (SPSS Inc., Chicago, IL) was used for statistical analysis. Wilcoxon signed-rank tests were used to compare baseline to post-surgery data, while Mann-Whitney tests were used to compare independent groups. Statistical significance was assumed if $p < 0.05$.

Results

Baseline characteristics

The two groups of subjects were well matched at baseline (Table 1). They were all morbidly obese with about half their body weight comprised of fat. While their average fasting glucose was normal, their mean 2-h glucose levels were in the impaired glucose tolerance (IGT) range with similar proportions in each group with normal glucose tolerance, IGT and T2DM. Further, similar proportions of subjects had other cardiovascular risk factors (Table 1).

Anthropometrics and body composition

The OM group had greater weight loss at all evaluations (Table 2), with lower BMI and fat mass at t2 and t3. OM had a lower waist-

TABLE 1 Subjects characteristics at baseline

	CT (n = 10)	OM (n = 10)
Age (years)	35.8 (27.2–43.4)	35.9 (23.6–43.4)
Body weight (kg) ^a	114.9 (104.2–125.7)	115.0 (105.0–125.0)
BMI (kg/m ²) ^a	46.3 (44.2–48.4)	45.0 (41.9–48.2)
Body fat mass (kg) ^a	50.6 (45.2–55.9)	50.4 (44.5–56.3)
Greater omentum (g)	–	500 (340–710)
Greater omentum (% of body fat mass)	–	0.98 (0.68–1.25)
Fasting glucose (mg/dl)	99.6 (81.5–122.0)	96.3 (83.5–141.3)
2h-OGTT glucose (mg/dl)	158.0 (73.0–256.0)	166.5 (81.0–250.0)
NGT/IGT/T2DM (n)	4/3/3	3/4/3
Hypertriglyceridemia (n)	4/10	3/10
Low HDL-cholesterol (n)	8/10	6/10
Hypertension (n)	8/10	10/10

Data presented as median (range), unless otherwise specified.

^aMean (95% confidence interval). CT, control group; IGT, both impaired glucose tolerance and impaired fasting glucose; OGTT, oral glucose tolerance test; OM, omentectomy group; NGT, normal glucose tolerance; T2DM, type 2 diabetes.

to-height ratio at t2 and t3 and a greater change (Δ) in hip circumference at t2 [−19.6 (5.2) vs. −15.7 (3.3)%, $p < 0.05$] (Table 2). VF was greater in CT than in OM at baseline but decreased similarly in both groups during the follow-up ($p < 0.01$ vs. baseline for the whole group at all time points). SF ($p < 0.01$) decreased similarly in both groups at t2 and t3 (having not changed at t1); thus, VF/SF decreased at t1 ($p < 0.01$ vs. baseline) but did not differ thereafter from that at baseline. Further, VF/SF was similar in both groups (Table 2).

Insulin sensitivity and beta-cell function

Data on parameters related to glucose metabolism are presented in Table 3. HbA1c was lower ($p < 0.01$) in both groups after 3 months post-surgery and stabilized. The changes (Δ) in the variables were not different among glucose tolerance subgroups with the exception of fasting glucose ($p < 0.05$) (data not presented).

For the clamp analysis, one subject in CT missed the test at t1. IS (M -value) did not improve one month post-surgery in either group, despite a significant decrease in body weight. Thereafter, the M -value increased comparably in both groups ($p < 0.01$ vs. baseline for the whole group at t2 and t3). Fasting glucose and insulin decreased progressively in the whole group over the follow-up period ($p < 0.01$ vs. baseline for these variables at all time points).

The AIR in the whole group did not change at either t1 or t2 but decreased at t3 ($p < 0.05$). Conversely, DI remained unchanged over the whole follow-up period. No effect of OM was observed (Table 3).

A subgroup analysis was done for the non-diabetic (NGT and IFG/IGT) subjects, who demonstrated no change in AIR over follow-up, while DI was higher at t2 and t3 than at baseline ($p < 0.05$ for both). Within this subgroup, AIR stabilized in OM and declined in CT at t2 and t3; therefore, compared to CT, OM had a higher AIR and a greater change in AIR at t3 and had a higher DI at t2 and t3

and a greater change in DI at t2 (Figure 1). The analysis for the T2DM subgroup is not presented due to the relatively small number of subjects within this subgroup.

Lipids, adipokines, and inflammatory markers

The change in lipids, adipokines, and inflammatory markers was similar between groups over the follow-up period, with the exception of CRP (Table 4). The post-surgery evolution of these parameters in the pooled group is briefly described below, pointing out the differences between groups. Total cholesterol, LDL, and triglycerides were lower than baseline at all time points ($p < 0.01$ at each time). HDL decreased ($p < 0.01$) at t1 and was similar to baseline at t2 and was higher at t3 ($p < 0.01$). FFA increased ($p < 0.01$) at t1 and was similar to baseline at t2 and was lower at t3 ($p = 0.05$). Leptin and the leptin-to-fat mass ratio (Lep/FM) progressively decreased over the follow-up period ($p < 0.01$ for both at all time points). OM had a lower level of leptin at baseline than CT and remained so throughout the study; Lep/FM was significantly lower in OM only at t1 and t2. Increases in the levels of adiponectin ($p < 0.01$) and visfatin ($p = 0.01$) were not observed before t3. Resistin increased at t1 and t2 ($p < 0.01$), but was similar to baseline at t3. IL-6 decreased only at t3 ($p < 0.01$). Compared with baseline, TNF- α increased ($p < 0.05$) at t1, was similar at t2 and lower at t3 ($p < 0.05$). MCP-1 progressively decreased at t2 ($p < 0.05$) and t3 ($P < 0.01$). WBC was lower than baseline over the whole follow-up period ($p < 0.01$). CRP progressively decreased at all time points ($p < 0.01$ vs. baseline at each time). A greater change and lower values were found in OM at t3 (Table 4).

Discussion

OM was associated with greater weight loss at all evaluations in grade III obese premenopausal women over a range of glucose tolerance from normal to T2DM. It was also associated with an increase in beta-cell function among non-diabetic subjects. However, OM did not potentiate the effect of RYGBP on insulin sensitivity or on adipokines but did lower CRP.

OM was associated with a preservation of baseline first-phase insulin response, as opposed to a deterioration in the control group, which resulted in an increased beta-cell function in relation to the prevailing insulin sensitivity (as measured by DI). Beta-cells are negatively impacted by fatty acids (19) and proinflammatory cytokines (20,21), even in a state of low-grade systemic inflammation such as found in obesity. Proportionally to other fat depots, the greater omentum is a major source of these factors (3–6), some of which could be decreased preferentially after its surgical resection compared to weight loss related to RYGBP alone. Identification of which factor(s) related to beta-cell dysfunction was not possible in this study. Whether this observation would apply to T2DM is not known, due to the relatively small number of subjects within this subgroup. One previous study (14), which assessed the effect of OM as a stand-alone procedure on beta-cell function, included only subjects with T2DM and could not find a change in the insulin secretion and clinical parameters.

As IS improves after bariatric surgery alone (17,22), any effect of OM might be better demonstrated in the short-term, after minimum weight loss. We failed to observe a change in IS (M -value) a month after RYGBP itself, despite a significant decrease in body weight. Further, no additional effect was observed after OM.

TABLE 2 Body mass and echographic measures of abdominal fat after RYGBP combined with OM compared to CT

	Baseline		t1 (1 month post-surgery)		t2 (6-8 months post-surgery)		t3 (12-15 months post-surgery)		p ^a
	CT (n = 10)	OM (n = 10)	CT (n = 10)	OM (n = 10)	CT (n = 10)	OM (n = 10)	CT (n = 10)	OM (n = 10)	
Body weight (kg)	114.9 (15.0)	115.0 (14.0)	104.0 (15.1) ^b	100.8 (14.5) ^b	82.8 (16.3) ^b	75.8 (12.0) ^b	74.3 (13.5) ^b	65.8 (9.6) ^b	<0.05
Δbody weight (%)	–	–	–9.3 (2.5)	–12.6 (2.5)	–28.4 (6.2)	–34.2 (4.3)	–35.5 (6.8)	–42.8 (5.4)	<0.05
BMI (kg/m ²)	46.3 (2.9)	45.0 (4.4)	41.8 (3.2) ^b	39.4 (4.7) ^b	33.2 (4.3) ^b	29.7 (4.1) ^b	29.9 (4.2) ^b	25.6 (2.8) ^b	<0.05
ΔBMI (kg/m ²)	50.6 (7.5)	50.4 (8.2)	–4.3 (1.1)	–5.6 (0.8)	–13.1 (2.6)	–15.3 (1.9)	–16.4 (3.0)	–19.3 (3.5)	<0.05
Fat mass (kg)	–	–	44.9 (8.2) ^b	42.0 (7.8) ^b	28.8 (9.9) ^b	22.5 (7.6) ^b	23.9 (7.5) ^b	16.2 (4.9) ^b	0.01
Δfat mass (%)	–	–	–10.6 (5.0)	–16.8 (4.0)	–43.9 (13.7)	–56.0 (10.2)	–53.1 (11.6)	–68.7 (7.7)	<0.01
% fat mass	43.9 (1.9)	43.7 (2.6)	43.0 (2.8)	41.5 (2.5) ^f	34.0 (6.2)	29.1 (6.1)	31.6 (4.8)	23.2 (5.2)	<0.01
Waist (cm)	123.5 (8.9)	119.0 (8.2)	115.2 (10.2) ^b	108.8 (8.5) ^b	99.0 (9.3)	91.7 (9.0)	92.1 (9.7)	84.1 (8.5)	<0.01
Waist-to-height	0.79 (0.04)	0.75 (0.07)	0.73 (0.05) ^b	0.68 (0.07) ^b	0.63 (0.05) ^b	0.58 (0.07) ^b	0.59 (0.06) ^b	0.53 (0.06) ^b	<0.05
Hip (cm)	130.7 (9.8)	130.7 (11.1)	124.7 (10.4) ^b	124.1 (11.8) ^b	110.4 (11.6) ^b	104.9 (8.5) ^b	105.2 (12.3) ^b	98.7 (7.4) ^b	<0.05
Waist-to-hip	0.95 (0.07)	0.92 (0.10)	0.93 (0.07) ^c	0.88 (0.09) ^c	0.90 (0.06) ^c	0.87 (0.07) ^c	0.88 (0.08) ^b	0.85 (0.07) ^b	<0.05
SF (mm)	43.6 (11.7)	44.0 (9.8)	41.5 (8.7)	44.5 (11.0)	29.1 (9.6) ^c	26.2 (6.8) ^b	23.8 (8.4) ^b	21.1 (10.2) ^b	<0.05
ΔSF (%)	–	–	2.4 (24.3)	2.8 (20.2)	–31.0 (20.7)	–36.9 (24.6)	–42.4 (24.9)	–52.2 (20.1)	<0.05
VF (mm)	99.6 (18.7)	84.9 (24.8) ^a	78.5 (16.7) ^c	70.0 (22.6) ^c	52.8 (18.4) ^b	49.3 (16.1) ^b	47.3 (16.4) ^b	42.8 (11.5) ^b	<0.05
ΔVF (%)	–	–	–23.2 (13.3)	–17.9 (8.9)	–47.6 (15.3)	–39.3 (22.7)	–52.4 (12.8)	–48.1 (13.8)	<0.05
VF/SF	2.4 (0.8)	2.1 (1.0)	2.0 (0.9) ^c	1.7 (0.7) ^b	1.9 (0.7) ^c	2.1 (1.1) ^b	2.1 (0.7)	2.4 (1.2)	<0.05

Data presented as mean (SD).

Δ, post-surgery change; SF, subcutaneous fat thickness; VF, visceral fat thickness.

^aMann-Whitney test significance (OM vs. CT); at baseline, VF (but not the other variables) differed between groups ($p < 0.05$).^b $p = 0.01$ [Wilcoxon test (post-surgery vs. baseline)].^c $p < 0.05$ [Wilcoxon test (post-surgery vs. baseline)].

TABLE 3 Insulin sensitivity, beta-cell function, and glucose homeostasis after RYGBP combined with OM compared to CT

	Baseline				t1 (1 month post-surgery)				t2 (6–8 months post-surgery)				t3 (12–15 months post-surgery)			
	CT (n = 10)	OM (n = 10)	CT (n = 10) ^a	OM (n = 10)	CT (n = 10)	OM (n = 10)	p ^b		CT (n = 10)	OM (n = 10)	p ^b		CT (n = 10)	OM (n = 10)	p ^b	
Fasting glucose (mg/dl)	99.6 (12.7)	101.1 (18.0)	84.9 (6.5) ^c	83.7 (11.2) ^c	83.1 (9.3) ^c	78.9 (8.9) ^c			84.8 (7.5) ^c	82.2 (7.8) ^c			84.8 (7.5) ^c	82.2 (7.8) ^c		
Fasting insulin (mU/l)	33.3 (19.4)	26.9 (13.5)	11.3 (5.0) ^c	11.6 (7.5) ^c	7.8 (4.9) ^c	4.4 (2.3) ^c			4.2 (2.7) ^c	4.6 (2.3) ^c	0.05		4.2 (2.7) ^c	4.6 (2.3) ^c		
HbA1c (%)	6.1 (0.6)	5.9 (0.7)	5.6 (0.4) ^c	5.3 (0.3) ^c	5.4 (0.4) ^c	5.2 (0.4) ^d			5.4 (0.5) ^c	5.3 (0.4) ^d			5.4 (0.5) ^c	5.3 (0.4) ^d		
M (μmol/kgFFM/min)	25.0 (7.6)	28.2 (6.5)	22.7 (3.5)	22.4 (8.3)	38.6 (9.4) ^c	46.6 (13.2) ^c			38.6 (9.4) ^c	50.1 (17.6) ^c			50.1 (17.6) ^c	54.6 (11.1) ^c		
GIR (μmol/kg/min)	13.9 (4.0)	15.8 (3.7)	12.9 (2.2)	12.5 (4.9)	25.6 (7.3) ^c	32.9 (8.8) ^c			25.6 (7.3) ^c	41.7 (8.5) ^c	0.06		35.4 (14.6) ^c	41.7 (8.5) ^c		
M/I (μmol/kgFFM/min/pmol/l × 10 ³)	32.3 (17.5)	34.9 (15.3)	32.0 (10.3)	33.7 (13.8)	69.4 (25.5) ^c	84.2 (35.9) ^c			69.4 (25.5) ^c	104.4 (33.8) ^c			93.6 (40.2) ^c	104.4 (33.8) ^c		
Steady-state insulin (mU/l)	148.9 (48.8)	148.7 (51.9)	124.8 (27.7)	119 (39.1) ^d	96.8 (17.1) ^d	97.0 (16.1) ^c			96.8 (17.1) ^d	92.1 (26.7) ^c			93.2 (16.7) ^c	92.1 (26.7) ^c		
AIK (pmol/l × 10 min × 10 ³)	2.13 (1.99)	1.94 (1.61)	2.56 (1.28)	3.16 (2.04)	2.65 (1.13)	2.65 (1.13)			2.65 (1.13)	2.25 (0.12)			2.09 (0.97)	2.25 (0.12)		
DI (pmol/l × 10 min × μmol/kgFFM/min × 10 ³)	58.04 (60.91)	55.48 (51.05)	54.47 (28.65)	62.40 (37.03)	104.35 (59.41)	118.56 (50.77) ^c			104.35 (59.41)	125.27 (47.26) ^d			111.18 (47.23)	125.27 (47.26) ^d		

Data presented as mean (SD).

AIK, acute insulin response to glucose; Δ, post-surgery change; DI, disposition index; GIR, clamp glucose infusion rate; M, clamp-derived insulin sensitivity index; M/I, M adjusted for steady-state insulin.

^aFor the clamp analysis of t1, n = 9 in CT (one subject missed the test).^bMann-Whitney test significance (OM vs. CT); at baseline all variables were similar between groups.^cp < 0.01 [Wilcoxon test (post-surgery vs. baseline)].^dp < 0.05 [Wilcoxon test (post-surgery vs. baseline)].

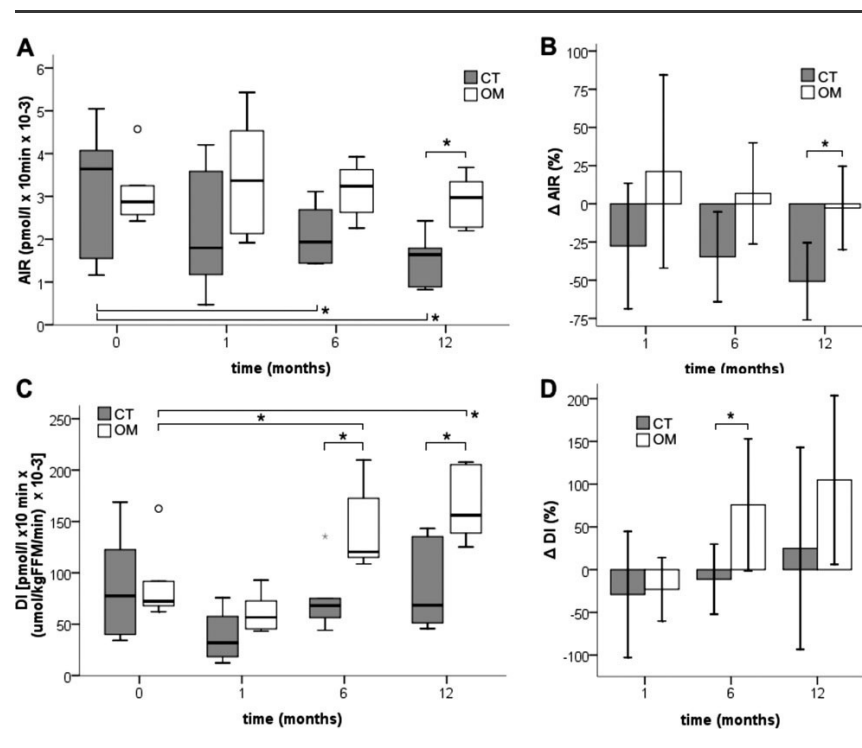


FIGURE 1 Beta-cell function among non-diabetic subjects after RYGBP combined with OM compared to control without OM (CT). A, B: The AIR was lower at t2 and t3 than at baseline in CT and was stable in OM over the follow-up, so that AIR was higher in OM than in CT 12-15 months post-surgery. C: The DI was higher in OM than in CT 6 and 12 months post-surgery and (D) DI had a greater change (Δ) in OM 6 months post-surgery; * $p < 0.05$.

RYGBP improved the metabolic parameters over time, including the M-value after 6 months, in agreement with the literature (17,22). OM did not affect the outcomes. Fabbrini et al. (14) found similar results 6 and 12 months post-surgery using the clamp technique. Although the clamp is the “gold standard” method to assess IS (23), a potential limitation of the technique in Fabbrini’s study was a high infusion rate of insulin that produces a near-maximal stimulation of glucose disposal and could obscure subtle differences between the groups. To overcome this possibility, we used a lower infusion rate of insulin; even so, there was not a difference in IS for the OM group.

If OM has a subtle metabolic effect, it could have been reflected in a change in adipokine levels. The adipokine profile was extended in comparison to previous studies (11-14); even so, we observed no difference related to OM. It is conceivable that the removal of VF could preferentially affect the liver with differences in the adipokine concentrations in portal blood, rather than in the systemic circulation. CRP, a marker of chronic systemic inflammation, is produced essentially in the liver and is stimulated by cytokines, mainly IL-6 (24). We found a greater decrease in CRP in the OM group that could be a direct effect of OM rather than secondary to the lower total adiposity in the OM group. A change in CRP related to OM was not described before (13,14).

In our study, there was a greater weight loss in the OM group at all time points, not observed in previous studies (12-14). Fat mass and

energy expenditure are regulated by the enteroinsular- and adipose-hypothalamic axes. We hypothesize that the resection of VF could reduce its hormonal and inflammatory dysfunctional signaling and work together with the changes in caloric intake and in entero-hormones promoted by RYGBP itself.

The echographic measures of abdominal fat and the VF/SF ratio were similar between the two groups during the follow-up period, despite the differences in the reduction of body fat mass. This is one possible reason for the observation of no additional effect of OM on IS and adipokines. VF depletion occurred readily after RYGBP itself, and echography may have been too insensitive to demonstrate differences in intra-abdominal fat reduction with OM.

The ideal model for assessing the effect of human OM is one in which there is minimal effect of confounding factors like caloric restriction and loss of extra-peritoneal fat mass. However, that is not the case in bariatric surgery studies. The omental fat in bariatric patients represents around 1% of body fat mass; thus, subcutaneous adiposity may still be having a marked metabolic impact. Caloric restriction, changes in the endocrine and autonomic activities of the gastrointestinal system, weight loss and VF depletion may outweigh OM effects. The outcomes also might vary as a function of gender, age, glucose tolerance, degree of obesity, and ratio of VF to SF. To avoid these potential confounders, it would be best to remove VF from lean individuals, which of course is not a feasible proposition.

TABLE 4 Lipids, adipokines, and inflammatory markers after RYGBP combined with OM compared to CT

	Baseline			t1 (1 month post-surgery)			t2 (6–8 months post-surgery)			t3 (12–15 months post-surgery)		
	CT (n = 10)	OM (n = 10)	p ^a	CT (n = 10)	OM (n = 10)	p ^a	CT (n = 10)	OM (n = 10)	p ^a	CT (n = 10)	OM (n = 10)	p ^a
TChol (mg/dl)	175.95 (14.52)	188.60 (36.84)		137.70 (15.41) ^b	141.80 (24.00) ^b		135.30 (15.62) ^b	142.00 (30.17) ^b		143.90 (18.47) ^b	135.70 (21.72) ^b	
HDL (mg/dl)	48.00 (21.37)	41.90 (6.17)		34.20 (7.05) ^b	33.80 (4.71) ^c		46.10 (11.21)	44.50 (7.38)		56.70 (10.40) ^d	52.80 (8.77) ^c	
LDL (mg/dl)	103.26 (17.33)	132.20 (56.88)		80.36 (19.00) ^c	83.30 (25.04) ^b		72.80 (14.60) ^b	79.90 (25.94) ^b		70.10 (10.26) ^b	70.50 (19.18) ^b	
Triglycerides (mg/dl)	132.42 (51.63)	127.80 (30.92)		99.44 (31.09) ^c	123.30 (31.38)		84.50 (16.28) ^b	88.00 (30.80) ^b		85.30 (41.31) ^c	63.70 (18.69) ^b	
FFA (mmol/l)	2.27 (1.11)	2.54 (0.74)		3.23 (1.62)	3.79 (1.50) ^c		1.88 (1.42)	2.49 (1.58)		1.78 (1.39)	1.29 (0.67) ^c	
Leptin (ng/ml)	92.08 (41.99)	54.69 (25.90) ^a		52.33 (33.40) ^c	28.70 (24.23) ^c	<0.05	31.33 (19.54) ^b	14.29 (10.09) ^b	<0.05	21.60 (13.00) ^b	9.52 (4.55) ^b	<0.05
Lep/FM (ng/ml/kg)	1.8 (0.8)	1.1 (0.6) ^a		1.2 (0.7) ^c	0.7 (0.5) ^c	0.05	1.0 (0.5) ^c	0.6 (0.3) ^c	<0.05	0.9 (0.5) ^b	0.6 (0.3) ^c	
Adiponectin (ug/ml)	3.98 (2.55)	6.46 (3.67)		5.98 (4.11) ^e	6.12 (3.34)		5.83 (3.05)	6.27 (2.61)		10.68 (7.08) ^b	8.67 (6.13)	
Visfatin (ng/ml)	20.55 (10.35)	19.71 (9.25)		20.39 (6.27)	22.45 (4.63)		21.16 (5.49)	23.65 (8.58)		24.75 (7.59)	32.04 (15.81) ^b	
Resistin (ng/ml)	0.17 (0.05)	0.16 (0.04)		0.19 (0.07) ^e	0.22 (0.05) ^c		0.19 (0.04) ^c	0.19 (0.04)		0.19 (0.06)	0.16 (0.05)	
IL-6 (pg/ml)	4.18 (2.70)	2.88 (1.30)		3.88 (2.69)	4.63 (7.85)		2.56 (1.71)	2.15 (1.38)		1.23 (0.67) ^c	1.35 (1.22) ^b	
TNF- α (pg/ml)	3.90 (2.11)	2.76 (1.27)		7.11 (5.27)	4.35 (2.45)		4.37 (2.54)	4.62 (5.85)		6.91 (1.79) ^b	7.57 (6.88)	
MCP-1 (pg/ml)	312.4 (224.7)	304.4 (179.1)		242.6 (209.2)	234.1 (96.0)		176.0 (84.1) ^c	265.4 (114.1)		150.8 (61.6) ^c	158.0 (110.8) ^c	
CRP (mg/dl)	1.57 (0.69)	1.16 (0.63)		0.78 (0.43) ^b	0.76 (0.81)		0.44 (0.35) ^b	0.21 (0.18) ^b		0.26 (0.23) ^b	0.05 (0.05) ^b	<0.01
Δ CRP (%)	–	–		–45.4 (27.0)	–25.3 (74.5)		–73.4 (14.0)	–79.4 (9.2)		–80.1 (25.4)	–95.6 (2.1)	<0.01

Data presented as mean (SD).

CRP, ultra-sensitive C-reactive protein; Δ , post-surgery change; FFA, free fatty acids; IL-6, interleukin-6; Lep/FM, leptin-to-fat mass ratio; MCP-1, macrophage-chemoattractive protein-1; TChol, total cholesterol; TNF- α , tumor necrosis factor- α .^aMann-Whitney test significance (OM vs. CT); at baseline, leptin and Lep/FM (but not the other variables) differed between groups ($p < 0.05$ for both).^b $p < 0.01$ Wilcoxon test (post-surgery vs. baseline).^c $p < 0.05$ Wilcoxon test (post-surgery vs. baseline).^d $p = 0.07$ Wilcoxon test (post-surgery vs. baseline).^e $p = 0.06$ Wilcoxon test (post-surgery vs. baseline).

VF resection in rats and dogs produced promising results (3,7-10). Why is it different for humans? In rats, the target is the gonadal/perirenal tissues, which are their predominant sites of fat expansion and drain blood directly to the systemic circulation. Although most of the VF expansion in dogs occurs in depots that have portal venous drainage, similar to humans, the outcomes may be influenced by species-specificity and the basal characteristics of the studied dogs, such as not being severely obese.

OM is a simple procedure, not expected to add significant risk of complications to the primary surgery (25). However, there is concern about the safety of removing the “policeman of the abdomen” (as the greater omentum is known for its ability to attenuate the spread of sepsis in peritonitis). Further, removal of the greater omentum might prevent intra-abdominal cancer spread and has been safely used for preservation of peritoneal dialysis catheters and for omental grafts (25).

In conclusion, RYGBP itself has a positive effect on IS, beta-cell function, adipokines profile and inflammation. The combination with OM was associated with an improvement in beta-cell function, a greater weight loss and a lower CRP, but the clinical significance of these findings is not clear. Based on the totality of our findings, currently there is no evidence to recommend OM as a metabolic therapy. However, we would suggest that the surgical resection of VF is an important experimental model to understand its pathophysiology and studies in different yet specific populations may find different metabolic responses. **O**

© 2012 The Obesity Society

References

- Carr DB, Utzschneider KM, Hull RL, et al. Intra-abdominal fat is a major determinant of the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III criteria for the metabolic syndrome. *Diabetes* 2004;53:2087-2094.
- Boorsma W, Snijder MB, Nijpels G, et al. Body composition, insulin sensitivity, and cardiovascular disease profile in healthy Europeans. *Obesity (Silver Spring)* 2008;16:2696-2701.
- Hansen E, Hajri T, Abumrad NN. Is all fat the same? The role of fat in the pathogenesis of the metabolic syndrome and type 2 diabetes mellitus. *Surgery* 2006;139:711-716.
- Frayn KN. Visceral fat and insulin resistance—causative or correlative? *Br J Nutr* 2000;83(Suppl 1):S71-S77.
- Lebovitz HE, Banerji MA. Point: visceral adiposity is causally related to insulin resistance. *Diabetes Care* 2005;28:2322-2325.
- Miles JM, Jensen MD. Counterpoint: visceral adiposity is not causally related to insulin resistance. *Diabetes Care* 2005;28:2326-2328.
- Barzilai N, She L, Liu BQ, et al. Surgical removal of visceral fat reverses hepatic insulin resistance. *Diabetes* 1999;48:94-98.
- Gabriely I, Ma XH, Yang XM, et al. Removal of visceral fat prevents insulin resistance and glucose intolerance of aging: an adipokine-mediated process? *Diabetes* 2002;51:2951-2958.
- Pitombo C, Araújo EP, Souza CT, Pareja JC, Geloneze B, Velloso LA. Amelioration of diet-induced diabetes mellitus by removal of visceral fat. *J Endocrinol* 2006;191:699-706.
- Lottati M, Kolka CM, Stefanovski D, Kirkman EL, Bergman RN. Greater omentectomy improves insulin sensitivity in nonobese dogs. *Obesity (Silver Spring)* 2009;17:674-680.
- Thorne A, Lonnqvist F, Apelman J, et al. A pilot study of long-term effects of a novel obesity treatment: omentectomy in connection with adjustable gastric banding. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2002;26:193-199.
- Csendes A, Maluenda F, Burgos AM. A prospective randomized study comparing patients with morbid obesity submitted to laparoscopic gastric bypass with or without omentectomy. *Obes Surg* 2009;19:490-494.
- Herrera MF, Pantoja JP, Velázquez-Fernández D, et al. Potential additional effect of omentectomy on metabolic syndrome, acute-phase reactants, and inflammatory mediators in grade III obese patients undergoing laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass: a randomized trial. *Diabetes Care* 2010;33:1413-1418.
- Fabbrini E, Tamboli RA, Magkos F, et al. Surgical removal of omental fat does not improve insulin sensitivity and cardiovascular risk factors in obese adults. *Gastroenterology* 2010;139:448-455.
- Alberti KG, Zimmet P, Shaw J. Metabolic syndrome – a new world-wide definition. A Consensus Statement from the International Diabetes Federation. *Diabet Med* 2006;23:469-480.
- Lima MM, Pareja JC, Alegre SM, et al. Acute effect of roux-en-y gastric bypass on whole-body insulin sensitivity: a study with the euglycemic-hyperinsulinemic clamp. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95:3871-3875.
- Muscelli E, Mingrone G, Camastra S, et al. Differential effect of weight loss on insulin resistance in surgically treated obese patients. *Am J Med* 2005;118:51-57.
- Chen M, Porte D Jr. The effect of rate and dose of glucose infusion on the acute insulin response in man. *J Clin Endocrinol Metab* 1976;42:1168-1175.
- Giacca A, Xiao C, Oprescu AI, Carpentier AC, Lewis GF. Lipid-induced pancreatic β -cell dysfunction: focus on in vivo studies. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2011;300:E255-E262.
- Cunningham JM, Green IC. Cytokines, nitric oxide and insulin secreting cells. *Growth Regul* 1994;4:173-180.
- Dula SB, Jecmenica M, Wu R, et al. Evidence that low-grade systemic inflammation can induce islet dysfunction as measured by impaired calcium handling. *Cell Calcium* 2010;48:133-142.
- Campos GM, Rabl C, Peeva S, et al. Improvement in peripheral glucose uptake after gastric bypass surgery is observed only after substantial weight loss has occurred and correlates with the magnitude of weight lost. *J Gastrointest Surg* 2010;14:15-23.
- Groop LC, Widén E, Ferrannini E. Insulin resistance and insulin deficiency in the pathogenesis of type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus: errors of metabolism or of methods? *Diabetologia* 1993;36:1326-1331.
- Pradhan AD, Manson JE, Rifai N, Buring JE, Ridker PM. C-reactive protein, interleukin 6 and risk of developing type 2 diabetes. *JAMA* 2001;286:327-334.
- Collins D, Hogan AM, O'Shea D, Winter DC. The omentum: anatomical, metabolic, and surgical aspects. *J Gastrointest Surg* 2009;13:1138-1146.

4. DISCUSSÃO

4.1. PRINCIPAIS ACHADOS DO ESTUDO

Em mulheres com obesidade grau III e síndrome metabólica, a omentectomia, em conjunto com O *bypass* gástrico em Y de Roux (RYGBP), foi associada a melhora da função da célula beta, maior perda de peso e redução de proteína C-reativa (PCR). A omentectomia não teve efeito adicional sobre a sensibilidade à insulina (SI) ou outros parâmetros metabólicos, inclusive adipocinas e outros marcadores inflamatórios.

4.2. FUNÇÃO DA CÉLULA BETA

Entre as mulheres não-diabéticas, a omentectomia foi associada a manutenção da primeira fase de secreção de insulina (AIR), em oposição a uma redução desta no grupo controle.

Por efeito da adaptação fisiológica da secreção de insulina à SI prevalente no organismo, espera-se que um determinado aumento de SI, como o que ocorre após a cirurgia bariátrica, acompanhe-se de uma redução da secreção de insulina para manter a homeostase glicêmica. Esta é uma relação hiperbólica entre a secreção e a SI (COBELLI E COL., 2007), que é representada pelo *disposition index* ($DI = AIR \cdot SI$, onde SI é representada pelo M do *clamp*).

Assim, a redução de AIR no grupo controle não deve ser interpretada como uma deterioração da função da célula beta, pois, graças ao aumento da SI (M), existe uma certa estabilidade do DI ao longo do seguimento pós-cirurgia, em comparação ao teste basal. Por sua vez, a manutenção (ou a não-redução) da AIR associada à omentectomia é interpretada como um aumento da função da célula beta.

Uma das possíveis explicações para esta melhora seria a redução de fatores negativos provenientes do TAV ou estimulados por outros fatores derivados dele. Um destes fatores seriam os

AGL, que podem gerar lipotoxicidade sobre o pâncreas endócrino (CARPENTIER E COL., 2000; GIACCA E COL., 2011). Não se observou, ao longo do seguimento deste estudo, uma variação de AGL na circulação sistêmica, no estado pós-absortivo (jejum), que corroborasse esta hipótese. Entretanto, o TAV é mais resistente à supressão da lipólise no estado pós-prandial do que o tecido adiposo subcutâneo (JENSSEN, 2006), contribuindo com uma fração um pouco maior para a concentração sistêmica de AGL na circulação sistêmica neste estado. Não se descarta a hipótese de que a omentectomia poderia resultar em redução dos AGL circulantes no estado pós-prandial. Entretanto, é pouco provável que o impacto desta redução fosse significativo, pois mesmo no estado pós-prandial a contribuição do tecido adiposo subcutâneo para a concentração sistêmica de AGL é predominante.

Outra possível explicação para a melhora da função da célula beta seria a redução de fatores inflamatórios provenientes do TAV (como as citocinas inflamatórias) ou de outros fatores estimulados por estes, como a PCR (CUNNINGHAM & GREEN, 1994; DULLA, JECMENICA & WU, 2010). Neste estudo, não houve diferença em diversos fatores inflamatórios em relação à omentectomia, a não ser a redução da PCR; esta poderia corroborar tal explicação, porém não foi observada uma correlação entre a função da célula beta e estes fatores.

Há algumas limitações do estudo na análise da função da célula beta, ainda que não afetem diretamente os resultados observados.

Primeiramente, a avaliação da evolução da função da célula beta no conjunto total dos indivíduos, incluindo indivíduos com DM2, não mostrou diferença entre os grupos com e sem omentectomia. A inclusão de indivíduos com DM2 torna inapropriada a interpretação do padrão evolutivo dos índices da função da célula beta pois estes índices pós-cirurgia destes indivíduos evoluem de forma oposta ao que ocorre em não-diabéticos, como se explica a seguir: no DM2, há uma deficiência da primeira fase da secreção de insulina (representada por AIR), que é próxima de

zero, inerente à fisiopatologia da doença, e há uma recuperação pós-cirurgia, convergindo seus valores com os daqueles observados nos indivíduos não-diabéticos após a cirurgia, no longo prazo. Os não-diabéticos, por sua vez, tem valores elevados de AIR pré-cirurgia, pois tem preservada a capacidade de adaptação fisiológica à baixa SI, e os valores de AIR diminuem, à medida que a SI aumenta após a cirurgia, no longo prazo.

Em segundo lugar, não foi possível uma avaliação da função da célula beta, em relação à omentectomia, entre as pacientes diabéticas devido à pequena amostra neste subgrupo, inviabilizando a análise estatística. Portadores de diabetes apresentam disfunção mais acentuada da célula beta, presumivelmente com maior contribuição de defeitos intrínsecos do pâncreas endócrino, e portanto se espera que sejam menos suscetíveis a potenciais efeitos positivos da omentectomia do que não-diabéticos. Um estudo prévio, prospectivo não-controlado, não identificou quaisquer efeitos da omentectomia isolada sobre parâmetros clínicos ou índices de função de célula beta e SI, obtidos pelo teste de tolerância à glicose intravenosa (IVGTT) (FABBRINO E COL., 2010).

Em terceiro lugar, a amostra de indivíduos não-diabéticos é relativamente pequena, portanto os achados relacionados a este subgrupo devem ser confirmados em novos estudos com maior amostra.

Outra limitação relativa foi a utilização de índices de função da célula beta derivados da dosagem de insulina em vez do peptídio C. Os índices derivados da dosagem da insulina no sangue periférico são validados e são os mais largamente utilizados, mas refletem parcialmente a secreção de insulina, pois parte da insulina secretada pelo pâncreas não alcança a circulação sistêmica. Ao ser liberada na circulação portal, a insulina sofre extração hepática e passa por uma depuração periférica significativa e variável sob diferentes condições metabólicas (RODEN, 2007). Seria possível contornar com a dosagem do peptídeo-C associada à dosagem da insulina plasmática. O peptídio C é co-secretado em quantidades equimolares à da insulina, não sofre extração hepática, tem depuração

periférica relativamente constante e tem meia vida mais longa que a da insulina. Assim, é possível a reconstrução da taxa de secreção pancreática de insulina de forma mais acurada a partir das técnicas matemáticas de deconvolução e modelagem (COBELLI E COL., 2007). Algumas barreiras à utilização do peptídio C envolvem aumento de custos para análise e dependência de parcerias com grupos de pesquisa para a modelagem matemática dos dados.

4.3. SENSIBILIDADE À INSULINA

A cirurgia bariátrica por si produz uma melhora da SI proporcional ao emagrecimento em médio e longo prazo. Um potencial efeito da omentectomia poderia ser mais perceptível no curto prazo, com mínima perda de peso. De fato, o RYGBP não produziu melhora do valor de M após um mês da cirurgia, apesar de uma redução de peso significativa; mesmo assim, não se observou qualquer efeito da omentectomia. A análise desta nossa observação foi tema do mestrado deste autor, detalhada em outro artigo, publicado no *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* (LIMA E COL., 2010) (ANEXO 2).

Houve melhora dos parâmetros metabólicos ao longo do tempo, inclusive de M a partir de 6 meses pós-cirurgia, em concordância com a literatura (MUSCELLI E COL., 2005; CAMPOS E COL., 2010). A omentectomia não influenciou a SI. No estudo de Thorne (2002), com bandagem gástrica e randomização para omentectomia associada, a melhora da SI medida pelo teste de tolerância à insulina (KIT) e da homeostase da glicose (glicemia, insulinemia de jejum e tolerância à glicose) foi potencializada no grupo omentectomizado, mas foi confundida por uma maior perda de peso (em média, 9kg de diferença) clinicamente significativa – mesmo que não estatisticamente. Os estudos posteriores não encontraram efeito da omentectomia sobre a SI em humanos, incluindo três estudos em que o método utilizado foi semelhante ao do presente estudo, ou seja, o *clamp*

euglicêmico-hiperinsulinêmico (método padrão-ouro) (FABBRINI, 2010; DUNN E COL., 2012; ANDERSSON E COL., 2014).

O presente estudo não utilizou o método de *clamp* com glicose marcada por radioisótopo, que permitiria identificar potenciais efeitos da omentectomia em diferentes componentes da SI, ou seja, a SI hepática e a SI periférica (predominantemente muscular). Trata-se de uma limitação relativa, que não afeta os resultados, pois a SI avaliada pelo método tradicional (sem glicose marcada) mede a SI de corpo inteiro, que corresponde essencialmente à SI periférica (GROOP, WIDÉN & FERRANNINI, 1993). Esta variação do método de *clamp* envolve custos extremamente elevados e estrutura complexa para preparo do material radioativo e análise e interpretação das amostras radioativas, que não são facilmente disponíveis. Por outro lado, os estudos que o utilizaram também não identificaram efeitos da omentectomia (FABBRINI, 2010; DUNN E COL., 2012).

4.4. LIPÍDIOS, ADIPOCINAS E FATORES INFLAMATÓRIOS

Não houve diferença na mudança nos lipídeos, adipocinas e fatores inflamatórios depois da cirurgia, em relação à omentectomia, com exceção da PCR. O efeito da cirurgia bariátrica sobre o perfil de adipocinas foi mais expressivo tardiamente, após 12 meses (aumento da adiponectina e da visfatina, redução da IL-6 e da MCP-1), o que sugere o papel do emagrecimento na reversão da disfunção adiposa (adiposopatia). A evolução do TNF- α e da resistina não teve um padrão claro, como o das outras adipocinas. Ambas tiveram um aumento precoce, que pode ter relação com um estresse inflamatório remanescente da cirurgia ou do estado catabólico induzido pela restrição calórica. O TNF- α teve níveis semelhantes ao basal com 6-8 meses pós-cirurgia e mais baixos tardiamente. Fatores independentes da adiposidade podem ter influenciado seus níveis na circulação periférica, que em geral não refletem a sua expressão no tecido adiposo (RONDI, 2006). A resistina manteve níveis mais altos até 6-8 meses pós-cirurgia, que voltaram aos níveis pré-cirurgia após 12

meses, o que coincide com relatos da literatura de ausência de influência da cirurgia bariátrica em seus níveis (BALLANTYNE E COL., 2005).

Os níveis de leptina reduziram progressivamente ao longo do seguimento, acompanhando a redução da massa gordurosa. O grupo omentectomizado tinha valores menores de leptina e manteve esta diferença em relação ao grupo controle ao longo do tempo, e a redução da leptina foi semelhante entre os grupos.

Níveis maiores de leptina no grupo-controle poderiam indicar a presença de resistência à leptina mais intensa em alguns de seus integrantes, o que poderia ter influenciado negativamente na redução de peso neste grupo (GELONEZE E COL., 2001). Nesta hipótese, esperar-se-ia uma diferença na razão leptina/massa gordurosa (Lep/MG), entre os grupos pré-cirurgia, porém isto não foi observado, e a taxa de redução da leptina pós-cirurgia foi semelhante entre os grupos. Por outro lado, o grupo omentectomizado apresentou menor Lep/MG com 1 mês e 6-8 meses pós-cirurgia; é possível que isto fosse reflexo de maior redução da resistência à leptina neste grupo, por efeito da omentectomia, e que a diferença entre os grupos tenha sido atenuada pela continuação da perda de peso em ambos os grupos após 12 meses. Uma diferença de Lep/MG no pós-operatório precoce, por sua vez, ter-se-ia diluído pela redução rápida de leptina, em parte devido à menor entrada da leptina estomacal na circulação causada pela gastrectomia com derivação digestiva (GELONEZE E COL., 2001).

4.5. PROTEÍNA C-REATIVA

A PCR reduziu progressivamente ao longo de 12-15 meses nos dois grupos. Observaram-se valores menores e maior redução de PCR no grupo omentectomizado, 12-15 meses pós-cirurgia. Este resultado poderia ser um efeito direto, tardio, da omentectomia, ou atribuído à menor adiposidade neste grupo. A redução de PCR indica uma melhora da inflamação sistêmica crônica

ligada à obesidade e RI, e é observada após cirurgia bariátrica em diversos estudos, porém não foi descrito efeito adicional da omentectomia (HERRERA E COL., 2010; FABBRIN E COL., 2010; TAMBOLI E COL., 2011; SDRALIS E COL., 2013).

Apesar de não se ter sido demonstrado efeito da omentectomia no perfil de adipocinas na circulação sistêmica, é possível que a exérese de TAV afete a concentração de adipocinas na circulação portal e produza efeitos preferencialmente sobre metabolismo hepático. A produção de PCR ocorre essencialmente no fígado e é estimulada por citocinas, principalmente a IL-6 (PRADHANE COL., 2001), cuja concentração pode ser 50% maior na circulação portal do que na sistêmica em pacientes com obesidade (FONTANA E COL., 2007).

4.6. ADIPOSIDADE

O grupo submetido a omentectomia teve maior redução de peso total (cerca de 9 kg a mais). Esse padrão foi observado desde o primeiro mês pós-cirurgia e foi mais evidente a partir de 6-8 meses pós-cirurgia. A diferença de peso entre os grupos foi semelhante à observada por Thorne e colaboradores (2002) entre os indivíduos que completaram as avaliações do estudo.

É possível levantar a hipótese de que a omentectomia potencializa a perda de peso corporal. A massa gordurosa e o gasto energético são regulados pelos eixos entero-insular-hipotalâmico e adiposo-hipotalâmico. A exérese de parte do TAV poderia reduzir sua sinalização disfuncional (hormonal e inflamatória) e auxiliar as mudanças na ingesta calórica e nos entero-hormônios, produzidas pelo RYGBP. Entretanto, o efeito sobre a massa corporal não foi observado na análise por intenção-de-tratar no trabalho de Thorne e colaboradores (2002) e em outros estudos posteriores. Uma limitação do presente estudo foi a falta de avaliações sobre dieta e atividade física, que poderiam interferir na variação da perda de peso.

Apesar da diferença na redução da massa gordurosa em relação à omentectomia, as medidas ecográficas da gordura abdominal foram semelhantes entre os grupos ao longo do seguimento. Uma possível explicação para a ausência de efeitos da omentectomia associada à cirurgia bariátrica é que esta última por si só induz uma expressiva depleção da gordura visceral. Como esta depleção de gordura visceral ocorre rapidamente após a cirurgia bariátrica, a ecografia não foi sensível o suficiente para a redução súbita de gordura intra-abdominal obtida através da omentectomia.

Outra possível explicação foi a diferença de medida ecográfica da gordura visceral entre os grupos na avaliação pré-operatória, ao acaso, menor no grupo omentectomizado. É possível que se observasse diferença na redução desta medida se os grupos fossem pareados por ela.

É possível também que esta diferença pré-operatória da gordura visceral entre os grupos na avaliação pré-operatória pudesse interferir nos resultados metabólicos da omentectomia. Na hipótese de que o impacto positivo da omentectomia sobre parâmetros metabólicos seria maior em indivíduos com mais gordura visceral, neste estudo, a menor medida de gordura visceral no grupo omentectomizado poderia ter atenuado as diferenças entre os grupos.

A utilização do método ecográfico para medir os compartimentos adiposos abdominais é uma das limitações do estudo, apesar de estudos observacionais prévios (sem intervenção cirúrgica) mostrarem boa correlação das medidas ecográficas dos compartimentos adiposos abdominais com aquelas obtidas por tomografia computadorizada e com fatores de risco cardiovascular (ARMELLINI E COL., 1990; RIBEIRO-FILHO E COL., 2001). Por sua vez, métodos mais acurados como a tomografia e a ressonância nuclear magnética tem limitações de custo, de disponibilidade e de peso suportado pelo aparelho.

4.7. LIMITAÇÕES DO MODELO EXPERIMENTAL DE OMENECTOMIA

O modelo experimental da omentectomia associada à cirurgia bariátrica tem algumas limitações. A gordura visceral dos indivíduos estudados raramente ultrapassa 1% da massa de gordura corporal e a repercussão metabólica da adiposidade periférica pode prevalecer. A restrição calórica, as alterações da atividade endócrina e autonômica do sistema digestivo e o emagrecimento podem se sobrepor aos possíveis efeitos da omentectomia.

Este estudo apresenta algumas limitações relacionadas ao modelo experimental associado à cirurgia bariátrica, como as citadas acima, além da possibilidade de outros fatores, como variações da dieta e da atividade física, interferirem na perda de peso após a cirurgia e confundir a interpretação dos resultados.

Há também limitações relacionadas à omentectomia. O omento maior representa uma fração da gordura intraperitoneal; fica remanescente o TAV mesentérico, cuja exérese não é factível em quantidade significativa, devido ao risco cirúrgico. A omentectomia poderia ter efeitos diversos em diferentes populações, em função do gênero, idade, tolerância à glicose, grau de obesidade, proporção de gordura visceral em relação à massa gordurosa total ou características próprias do TAV. Não se sabe se os resultados do presente estudo se aplicam a populações diferentes, como indivíduos do sexo masculino ou mulheres pós-menopausa, por exemplo.

As características do TAV poderiam ser exploradas na triagem de populações para novos estudos sobre a omentectomia, através de biópsia pré-operatória ou métodos de imagem: volume e quantidade de gordura no TAV intraperitoneal total ou, se possível, especificamente no omento maior; a proporção de omento maior em relação ao TAV intraperitoneal total; características histológicas ou marcadores moleculares do TAV, entre outras.

5. CONCLUSÃO

A omentectomia (combinada ao *bypass* gástrico em Y de Roux) não produziu efeito sobre a SI, apesar de estar associada a maior redução da adiposidade neste estudo. A omentectomia associou-se a uma redução da inflamação sistêmica crônica, estimada pela concentração sérica de PCR, mas não está claro se trata-se de um efeito direto do procedimento ou da maior perda de peso. É possível que a remoção do tecido adiposo visceral (TAV) atue favoravelmente no emagrecimento pós-cirurgia bariátrica, através da redução de sinais inflamatórios, hormonais e autonômicos sobre o eixo adiposo-hipotalâmico.

Este estudo tem natureza translacional, e não permite tomar conclusões sobre a indicação da omentectomia com finalidades terapêuticas, para disfunções cardiometabólicas.

Medidas clínicas e mudanças de hábitos de vida que visam o controle da gordura abdominal são capazes de melhorar ou prevenir alterações metabólicas e cardiovasculares e devem ser estimuladas na prática clínica, porém não se pode afirmar que esses são efeitos diretos da redução do TAV. Os dados sobre a omentectomia são escassos e não permitem recomendá-la como terapia isolada, ou adjuvante à cirurgia bariátrica, com essa finalidade. É possível que futuras pesquisas possam mudar essa perspectiva, particularmente em populações específicas – nos casos de predomínio da obesidade central, por exemplo. A exérese da TAV continua a ser um dos melhores modelos experimentais para compreender a fisiopatologia desse tecido adiposo, abrindo a possibilidade de desenvolver novas terapias medicamentosas e explorar melhor os hábitos de vida.

6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Agca B, Paksoy M, Polat E. Influence of omentectomy on peritoneal defense mechanisms in an experimental model of intra-abdominal infection. *Eur Surg Res* 2003;35:35-40.
- Alberti KG, Zimmet PZ. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus provisional report of a WHO consultation. *Diabet Med* 1998;15:539-53.
- Alberti KG, Zimmet P, Shaw J. Metabolic syndrome – a new world-wide definition. A Consensus Statement from the International Diabetes Federation. *Diabet Med* 2006;23:469-80.
- Alberti KG, Eckel RH, Grundy SM et al. Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. *Circulation* 2009;120:1640-5.
- Andersson DP, Thorell A, Löfgren P et al. Omentectomy in addition to gastric bypass surgery and influence on insulin sensitivity: a randomized double blind controlled trial. *Clin Nutr* 2014;33:991-6.
- Atzmon G, Yang XM, Muzumdar R et al. Differential gene expression between visceral and subcutaneous fat depots. *Horm Metab Res* 2002;34:622-8.
- Ballantyne GH, Gumbs A, Modlin IM. Changes in insulin resistance following bariatric surgery and the adipoinsular axis: role of the adipocytokines, leptin, adiponectin and resistin. *Obes Surg* 2005;15:692-9.
- Ballantyne GH, Farkas D, Laker S, Wasielewski A. Short-term changes in insulin resistance following weight loss surgery for morbid obesity: laparoscopic adjustable gastric banding

versus laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass. *Obes Surg* 2006;16:1189-97.

Baratta M. Leptin – from a signal of adiposity to a hormone mediator in peripheral tissues. *Med Sci Monit* 2002;8:RA282-92.

Barzilai N, Banerjee S, Hawkins M, Chen W, Rossetti L. Caloric restriction reverses hepatic insulin resistance in aging rats by decreasing visceral fat. *J Clin Invest* 1998;101:1353–1361.

Barzilai N, Hawkins M, Massilon D, Vuguin P, Rossetti L. Leptin selectively decreases visceral adiposity and enhances peripheral and hepatic insulin action. *J Clin Invest* 1997; 100:3105–3110.

Barzilai N, She L, Liu BQ et al. Surgical removal of visceral fat reverses hepatic insulin resistance. *Diabetes* 1999;48:94-8.

Bays H, Mandarino L, DeFronzo RA. Role of adipocyte, free fatty acids, and ectopic fat in pathogenesis of type 2 diabetes mellitus: peroxisomal proliferator-activated receptor agonists provide a rational therapeutic approach. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:463-78.

Beck-Nielsen H. General characteristics of the insulin resistance syndrome: prevalence and heritability. European Group for the study of Insulin Resistance (EGIR). *Drugs* 1999;58 Suppl 1:7-10; discussion 75-82.

Ben-Noun L, Laor A. Relationship of neck circumference to cardiovascular risk factors. *Obes Res* 2003;11:226-31.

Bergman RN, Finegood DT, Ader M. Assessment of insulin sensitivity in vivo. *Endocr Rev* 1985;6:45-86.

Berndt J, Klöting N, Kralisch S et al. Plasma visfatin concentrations and fat depot-specific mRNA expression in humans. *Diabetes* 2005;54:2911-6.

Birgel M, Gottschling-Zeller H, Rohrig K, Hauner H. Role of cytokines in the regulation of plasminogen activator inhibitor-1 expression and secretion in newly differentiated

- subcutaneous human adipocytes. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000;20:1682-7.
- Björntorp P. Abdominal obesity and the development of noninsulin-dependent diabetes mellitus. *Diabetes Metab Rev* 1988;4:615-22.
- Bloomgarden ZT. American Association of Clinical Endocrinologists (AACE) consensus conference on the insulin resistance syndrome: 25-26 August 2002, Washington, DC. *Diabetes Care* 2003;26:1297-303.
- Bonora E, Mogheti P, Zancanaro C et al. Estimates of in vivo insulin action in man: comparison of insulin tolerance tests with euglycemic and hyperglycemic glucose *clamp* studies. *J Clin Endocrinol Metab* 1989;68:374-8.
- Boorsma W, Snijder MB, Nijpels G et al. Body composition, insulin sensitivity, and cardiovascular disease profile in healthy Europeans. *Obesity (Silver Spring)* 2008;16:2696-701.
- Borg CM, le Roux CW, Ghatgei MA, Bloom SR, Patel AG. Biliopancreatic diversion in rats is associated with intestinal hypertrophy and with increased GLP-1, GLP-2 and PYY levels. *Obes Surg* 2007;17:1193-8.
- Botella-Carretero JJ, Luque-Ramírez M, Alvarez-Blasco F, Peromingo R, San Millán JL, Escobar-Morreale HF. The increase in serum visfatin after bariatric surgery in morbidly obese women is modulated by weight loss, waist circumference, and presence or absence of diabetes before surgery. *Obes Surg* 2008;18:1000-6.
- Buchwald H, Avidor Y, Braunwald E, Jensen MD, et al. Bariatric surgery: A systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2004;292:1724-37.
- Bujalska IJ, Kumar S, Stewart PM. Does central obesity reflect "Cushing's disease of the omentum"? *Lancet* 1997;349:1210-3.
- Campos GM, Rabl C, Peeva S et al. Improvement in peripheral glucose uptake after gastric bypass surgery is observed only after substantial weight loss has occurred and correlates with the

magnitude of weight lost J Gastrointest Surg 2010;14:15-23.

Capella RF, Capella JF, Mandec H, Nath P. Vertical banded gastroplasty-gastric bypass: preliminary report. Obes Surg 1999;11:389-95.

Carpentier A, Mittelman SD, Bergman RN, Giacca A, Lewis GF. Prolonged elevation of plasma free fatty acids impairs pancreatic beta-cell function in obese nondiabetic humans but not in individuals with type 2 diabetes. Diabetes 2000; 49:399–408.

Carr DB, Utzschneider KM, Hull RL et al. Intra-abdominal fat is a major determinant of the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III criteria for the metabolic syndrome. Diabetes 2004;53:2087-94.

Cazes L, Deitel M, Levine RH. Effect of Abdominal Lipectomy on Lipid Profile, Glucose Handling and Blood Pressure in Patients with Truncal Obesity. Obes Surg 1996;6:159-166.

Clements RH, Gonzalez QH, Long CI et al. Hormonal changes after Roux-en Y gastric bypass for morbid obesity and the control of type-II diabetes mellitus. Am Surg 2004;70:1-4; discussion 4-5.

Cobelli C, Toffolo GM, Dalla Man C, Campioni M, Denti P, Caumo A et al. Assessment of beta-cell function in humans, simultaneously with insulin sensitivity and hepatic extraction, from intravenous and oral glucose tests. Am J Physiol Endocrinol Metab. 2007;293(1):E1-E15.

Csendes A, Maluenda F, Burgos AM. A prospective randomized study comparing patients with morbid obesity submitted to laparotomic gastric bypass with or without omentectomy. Obes Surg 2009;19:490-4.

Cummings DE, Weigle DS, Frayo RS et al. Plasma ghrelin levels after diet-induced weight loss or gastric bypass surgery. N Engl J Med 2002;346:1623-30.

Cunningham JM, Green IC. Cytokines, nitric oxide and insulin secreting cells. Growth Regul 1994;4:173-180.

- Després JP, Nadeau A, Tremblay A et al. Role of deep abdominal fat in the association between regional adipose tissue distribution and glucose tolerance in obese women. *Diabetes* 1989; 38:304–309.
- Després JP, Lemieux I, Bergeron J et al. Abdominal obesity and the metabolic syndrome: contribution to global cardiometabolic risk. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2008;28:1039-49.
- Deutsch V, Adar R, Mozes M. Angiography of the greater omentum. *Am J Roentgenol Radium Ther Nucl Med* 1971;113:174-80.
- Dirksen C, Jørgensen NB, Bojsen-Møller KN et al. Mechanisms of improved glycaemic control after Roux-en-Y gastric bypass. *Diabetologia* 2012;55:1890-901.
- Devaraj S, Singh U, Jialal I. The evolving role of C-reactive protein in atherothrombosis. *Clin Chem* 2009;55:229-38.
- Doucet E, St-Pierre S, Alméras N et al. Quebec Family Study. Fasting insulin levels influence plasma leptin levels independently from the contribution of adiposity: evidence from both a cross-sectional and an intervention study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000;85:4231-7.
- Drucker DJ, Yusta B. Physiology and pharmacology of the enteroendocrine hormone glucagon-like peptide-2. *Annu Rev Physiol* 2014;76:561-83.
- Dula SB, Jecmenica M, Wu R, et al. Evidence that low-grade systemic inflammation can induce islet dysfunction as measured by impaired calcium handling. *Cell Calcium* 2010;48:133-142.
- Elahi D, Nagulesparan M, Hershcopf RJ, Muller DC, Tobin JD, Blix PM, et al. Feedback inhibition of insulin secretion by insulin: relation to the hyperinsulinemia of obesity. *N Engl J Med* 1982, 306:1196-202.
- Einstein FH, Atzmon G, Yang XM et al. Differential responses of visceral and subcutaneous fat depots to nutrients. *Diabetes* 2005;54:672-8.

- Endo Y, Ohta M, Hirashita T, Eguchi H, Kai S, Kitano S. Additional effect of visceral fat resection in an obese rat model of gastric banding. *Obes Surg* 2009;19:777-82.
- Evans JM. Omentectomy, visceral fat, and insulin resistance. *Obesity (Silver Spring)* 2009;17:1979.
- Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults: Executive Summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 2001; 285:2486-2497.
- Ferrannini E, Mari A. Beta cell function and its relation to insulin action in humans: a critical appraisal. *Diabetologia*. 2004;47:943-56.
- Ferrannini E, Balkau B, Coppack SW et al. RISC Investigators. Insulin resistance, insulin response, and obesity as indicators of metabolic risk. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:2885-92.
- Ferrannini E, Mingrone G. Impact of different bariatric surgical procedures on insulin action and beta-cell function in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2009;32:514-20.
- Fobi MAL, Lee H, Flemming AW. The surgical technique of the banded gastric bypass. *J Obes Weight Regul* 1989;8:99-102.
- Fontana L, Eagon JC, Trujillo ME, Scherer PE, Klein S. Visceral fat adipokine secretion is associated with systemic inflammation in obese humans. *Diabetes* 2007;56:1010-3.
- Frayn KN. Visceral fat and insulin resistance – causative or correlative? *Br J Nutr*. 2000;83 Suppl 1:S71-7.
- Freedland ES. Role of a critical visceral adipose tissue threshold (CVATT) in metabolic syndrome: implications for controlling dietary carbohydrates: a review. *Nutr Metab (Lond)* 2004;1:12.
- Friedman JM, Halaas JL. Leptin and the regulation of body weight in mammals. *Nature* 1998;22:763-70.

- Fujioka S, Matsuzawa Y, Tokunaga K et al. Improvement of glucose and lipid metabolism associated with selective reduction of intra-abdominal visceral fat in premenopausal women with visceral fat obesity. *Int J Obes* 1991;15:853-9.
- Fukuhara A, Matsuda M, Nishizawa M et al. Visfatin: a protein secreted by visceral fat that mimics the effects of insulin. *Science* 2005;21;307:426-30.
- Fukuhara A, Matsuda M, Nishizawa M et al. Retraction. *Science* 2007;26;318:565.
- Gabriely I, Ma XH, Yang XM et al. Removal of visceral fat prevents insulin resistance and glucose intolerance of aging: an adipokine-mediated process? *Diabetes* 2002;51:2951-8.
- García-Fuentes E, García-Almeida JM, García-Arnés J et al. Plasma visfatin concentrations in severely obese subjects are increased after intestinal bypass. *Obesity (Silver Spring)*2007;15:2391-5.
- Gardner ED, Gardner E, Gray et al. *Anatomy: A Regional Study of Human Structure*. Saunders, 1963.
- Gavrilova O, Marcus-Samuels B, Graham D et al. Surgical implantation of adipose tissue reverses diabetes in lipoatrophic mice. *J Clin Invest* 2000;105:271-8.
- Geloneze B, Tambascia MA, Pareja JC, Repetto EM, Magna LA, Pereira SG. Serum leptin levels after bariatric surgery across a range of glucose tolerance from normal to diabetes. *Obes Surg* 2001;11:693-8.
- Geloneze B, Pereira J, Pareja JC, Souza A, Tambascia MA, Muscelli E. Circulating concentrations of adiponectin increase in parallel with enhancement of insulin sensitivity during weight loss in humans. *Diabetes* 2002;52:(Suppl 1):A393.
- Geloneze B, Tambascia MA, Pilla VF, Geloneze SR, Repetto EM, Pareja JC. Ghrelin: a gut-brain hormone: effect of gastric bypass surgery. *Obes Surg* 2003;13:17-22.

- Geloneze B, Tambascia MA. Laboratorial evaluation and diagnosis of insulin resistance. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2006; 50:208-15.
- Geloneze B, Vasques AC, Stabe CF et al. HOMA1-IR and HOMA2-IR indexes in identifying insulin resistance and metabolic syndrome: Brazilian Metabolic Syndrome Study (BRAMS). *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2009; 53:281-7.
- Giacca A, Xiao C, Oprescu AI, Carpentier AC, Lewis GF. Lipid-induced pancreatic b-cell dysfunction: focus on in vivo studies. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2011; 300:E255-E262.
- Giese SY, Bulan EJ, Commons GW et al. Improvements in cardiovascular risk profile with large-volume liposuction: a pilot study. *Plast Reconstr Surg* 2001;108:510-9; discussion 520-1.
- Giugliano G, Nicoletti G, Grella et al. Effect of liposuction on insulin resistance and vascular inflammatory markers in obese women. *Br J Plast Surg* 2004;57:190-4.
- Gletsu-Miller N, Hansen JM, Jones DP et al. Loss of total and visceral adipose tissue mass predicts decreases in oxidative stress after weight-loss surgery. *Obesity* 2008;17, 439–446.
- Gonzalez-Ortiz M, Robles-Cervantes JA, Cardenas-Camarena L et al. The effects of surgically removing subcutaneous fat on the metabolic profile and insulin sensitivity in obese women after large-volume liposuction treatment. *Horm Metab Res* 2002;34:446-9.
- Grundy SM, Cleeman JI, Daniels SR et al. Diagnosis and management of the metabolic syndrome: an American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement. *Circulation* 2005;112:2735-2752
- Guidone C, Manco M, Valera-Mora E et al. Mechanisms of recovery from type 2 diabetes after malabsorptive bariatric surgery. *Diabetes* 2006;55:2025-31.
- Guldstrand M, Backman L, Adamson U, Lins PE, Åhrén B. Lowering of circulating insulin and leptin is closely associated following weight reduction after vertical banded gastroplasty in obese women. *Diabetes Obes Metab* 1999;1:53-5.

- Haider DG, Schindler K, Schaller G, Prager G, Wolzt M, Ludvik B. Increased plasma visfatin concentrations in morbidly obese subjects are reduced after gastric banding. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:1578-81.
- Hansen E, Hajri T, Abumrad NN. Is all fat the same? The role of fat in the pathogenesis of the metabolic syndrome and type 2 diabetes mellitus. *Surgery* 2006;139:711-6.
- Heap AJ, Cummings DE. A novel weight-reducing operation: lateral subtotal gastrectomy with silastic ring plus small bowel reduction with omentectomy. *Obes Surg* 2008;18:819-28.
- Holst JJ. The physiology of glucagon-like peptide 1. *Physiol Rev*. 2007;87:1409-39.
- Jakobsen MU, Berentzen T, Sørensen TI, Overvad K. Abdominal obesity and fatty liver. *Epidemiol Rev* 2007;29:77-87.
- Jensen MD. Is visceral fat involved in the pathogenesis of the metabolic syndrome? Human model. *Obesity (Silver Spring)* 2006;14 Suppl 1:20S-24S.
- Jensen MD, Sarr MG, Dumesic DA, Southorn PA, Levine JA. Regional uptake of meal fatty acids in humans. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2003;285: E1282–E1288.
- Karason K, Wikstrand J, Sjöström L, Wendelhag I. Weight loss and progression of early atherosclerosis in the carotid artery: a four-year controlled study of obese subjects. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1999;23:948-56.
- Katz A, Nambi SS, Mather K et al. Quantitative insulin sensitivity check index: a simple, accurate method for assessing insulin sensitivity in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:2402-10.
- Kim JY, Ha TK, le Roux CW. Metabolic effects of gastrectomy with or without omentectomy in gastric cancer. *Hepatogastroenterology* 2014;61:1830-4.
- Kim S, Moustaid-Moussa N. Secretory, endocrine and autocrine/paracrine function of the adipocyte. *J Nutr* 2000;130:3110S-3115S.

- Kim YW, Kim JY & Lee SK. Surgical removal of visceral fat decreases plasma free fatty acid and increases insulin sensitivity on liver and peripheral tissue in monosodium glutamate (MSG)-obese rats. *J Korean Med Sci* 1999;14:539–545.
- Kissebah AH & Krakower GR. Regional adiposity and morbidity. *Physiol Rev* 1994;74:761–811.
- Klein S, Fontana L, Young VL et al. Absence of an effect of liposuction on insulin action and risk factors for coronary heart disease. *N Engl J Med* 2004;350:2549-57.
- Korner J, Inabnet W, Febres G et al. Prospective study of gut hormone and metabolic changes after adjustable gastric banding and Roux-en-Y gastric bypass. *Int J Obes (Lond)* 2009;33(7):786-95.
- Krakoff J, Funahashi T, Stehouwer CDA et al. Inflammatory markers, adiponectin, and risk of type 2 diabetes in the Pima Indian. *Diabetes Care* 2003;26:1745-51.
- Krzyzanowska K, Mittermayer F, Krugluger W, Kopp HP, Schernthaner G. Increase in visfatin after weight loss induced by gastroplastic surgery. *Obesity (Silver Spring)* 2006;14:1886-9.
- Laferrière B, Teixeira J, McGinty J et al. Effect of Weight Loss by Gastric Bypass Surgery Versus Hypocaloric Diet on Glucose and Incretin Levels in Patients with Type 2 Diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93: 2479-85.
- Lapice E, Maione S, Patti L et al. Abdominal adiposity is associated with elevated C-reactive protein independent of BMI in healthy nonobese people. *Diabetes Care* 2009;32:1734-6.
- Lawrance RJ, Loizidou M, Cooper AJ et al. Importance of the omentum in the development of intra-abdominal metastases. *Br J Surg* 1991;78:117-9.
- le Roux CW, Welbourn R, Werling M et al. Gut hormones as mediators of appetite and weight loss after Roux-en-Y gastric bypass. *Ann Surg* 2007;246:780-5.
- Leblanc E, Querleu D, Narducci F et al. Surgical staging of early invasive epithelial ovarian tumors. *Semin Surg Oncol* 2000;19:36-41.

- Lebovitz HE, Banerji MA. Point: visceral adiposity is causally related to insulin resistance. *Diabetes Care* 2005;28:2322-5.
- Lemieux S, Tremblay A, Prud-Homme D et al. Seven-year changes in body fat and visceral adipose tissue in women: associations with indexes of plasma glucose-insulin homeostasis. *Diabetes Care* 1996;19: 983–991.
- Lewis M, Webb N, Smith T, Roberts D. Routine omentectomy is not required in children undergoing chronic peritoneal dialysis. *Adv Perit Dial* 1995;11:293-5.
- Liebermann-Meffert D. The greater omentum. Anatomy, embryology, and surgical applications. *Surg Clin North Am* 2000;80:275-93, xii.
- Lima MM, Pareja JC, Alegre SM et al. Acute effect of roux-en-y gastric bypass on whole-body insulin sensitivity: a study with the euglycemic-hyperinsulinemic clamp. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95:3871-5.
- Linder K, Arner P, Flores-Morales A et al. Differentially expressed genes in visceral or subcutaneous adipose tissue of obese men and women. *J Lipid Res* 2004;45:148-54.
- Lindsay RS, Funahashi T, Hanson RL et al. Adiponectin and development of type 2 diabetes in the Pima Indian population. *Lancet* 2002;360:57-8.
- Liszka TG, Dellon AL, Im M et al. Effect of lipectomy on growth and development of hyperinsulinemia and hyperlipidemia in the Zucker rat. *Plast Reconstr Surg* 1998;102:1122-7.
- Lottati M, Kolka CM, Stefanovski D, Kirkman EL, Bergman RN. Greater omentectomy improves insulin sensitivity in nonobese dogs. *Obesity (Silver Spring)* 2009;17:674-80.
- Manco M, Fernandez-Real JM, Equitani F et al. Effect of massive weight loss on inflammatory adipocytokines and the innate immune system in morbidly obese women. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:483-90.

- Mavri A, Stegnar M, Sentocnik JT, Videcnik V. Impact of weight reduction on early carotid atherosclerosis in obese premenopausal women. *Obes Res* 2001;9:511-6.
- McCulloch DK, Bingley PJ, Colman PG et al. Comparison of bolus and infusion protocols for determining acute insulin response to intravenous glucose in normal humans. The ICARUS Group. Islet Cell Antibody Register User's Study. *Diabetes Care* 1993;16:911-5.
- McTerman PG, Fischer FM, Harte AL, Levick PL, Barnett AH, Kumar S. Resistin, central obesity, and type 2 diabetes. *Lancet* 2002;359:46-7.
- Miles JM, Jensen MD. Counterpoint: visceral adiposity is not causally related to insulin resistance. *Diabetes Care* 2005;28:2326-8.
- Milleo FQ, Campos AC, Santoro S et al. Metabolic effects of an entero-omentectomy in mildly obese type 2 diabetes mellitus patients after three years. *Clinics (Sao Paulo)*. 2011;66:1227-33.
- Mohamed-Ali V, Goodrick S, Rawesh A et al. Subcutaneous adipose tissue secretes interleukin-6 but not tumor necrosis factor- α in vivo. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:4196–4200.
- Mohamed-Ali V, Pinkney JH, Coppack SW. Adipose tissue as an endocrine and paracrine organ. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1998;22:1145-58.
- Mueller WH, Wear ML, Hanis CL et al. Which measure of body fat distribution is best for epidemiologic research? *Am J Epidemiol* 1991;133:858-69.
- Muscelli E, Mingrone G, Camastra S et al. Differential effect of weight loss on insulin resistance in surgically treated obese patients. *Am J Med* 2005;118:51-57.
- Nicholson ML, Burton PR, Donnelly PK et al. The role of omentectomy in continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Perit Dial Int* 1991;11:330-2.
- Nielsen S, Guo Z, Johnson CM, Hensrud DD, Jensen MD. Splanchnic lipolysis in human obesity. *J Clin Invest* 2004;113:1582-8.

- Paksoy M, Hamzaoglu I, Cubukcu A. The influence of omentectomy on the inflammatory phase of anastomotic healing. *Hepatogastroenterology* 2001;48:1359-63.
- Pickup JC, Crook MA. Is type II diabetes mellitus a disease of the innate immune system? *Diabetologia* 1998;41:1241-8.
- Pitombo C, Araújo EP, Souza CT, Pareja JC, Geloneze B, Velloso LA. Amelioration of diet-induced diabetes mellitus by removal of visceral fat. *J Endocrinol* 2006; 191: 699-706.
- Pou KM, Massaro JM, Hoffmann U et al. Patterns of abdominal fat distribution: the Framingham Heart Study. *Diabetes Care* 2009;32:481-5.
- Pradhan AD, Manson JE, Rifai N, Buring JE, Ridker PM. C-Reactive protein, interleukin 6, and risk of developing type 2 diabetes. *JAMA* 2001;286:327-34.
- Price SL, Bloom SR. Protein PYY and its role in metabolism. *Front Horm Res* 2014;42:147-54.
- Rasouli N, Kern PA. Adipocytokines and the metabolic complications of obesity. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93: S64–S73.
- Reaven GM. Banting Lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 1988;37:1595-607.
- Ridker PM, Danielson E, Fonseca FA et al. Reduction in C-reactive protein and LDL cholesterol and cardiovascular event rates after initiation of rosuvastatin: a prospective study of the JUPITER trial. *Lancet* 2009;373:1175-82.
- Roden M. Clinical diabetes research: methods and techniques. Chichester, West Sussex, England; Hoboken: NJ, John Wiley and Sons, 2007, 408p.
- Ronti T, Lupattelli G, Mannarino E. The endocrine function of adipose tissue: an update. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2006;64:355-65.
- Rubino F, Marescaux J. Effect of duodenal-jejunal exclusion in a non-obese animal model of type 2 diabetes: a new perspective for an old disease. *Ann Surg* 2004; 239:1-11

- Rubino F, Gagner M, Gentileschi P et al. The early effect of the Roux-en-Y gastric bypass on hormones involved in body weight regulation and glucose metabolism. *Ann Surg* 2004;240:236-42.
- Santoro S, Milleo FQ, Malzoni CE et al. Enterohormonal changes after digestive adaptation: five-year results of a surgical proposal to treat obesity and associated diseases. *Obes Surg* 2008;18:17-26.
- Schernthaner GH, Kopp HP, Kriwanek S et al. Effect of massive weight loss induced by bariatric surgery on serum levels of interleukin-18 and monocyte-chemoattractant-protein-1 in morbid obesity. *Obes Surg* 2006;16:709-15.
- Semple RK, Savage DB, Cochran EK, Gorden P, O'Rahilly S. Genetic syndromes of severe insulin resistance. *Endocr Rev*. 2011; 32:498-514
- Shen W, Wang Z, Punyanita M et al. Adipose tissue quantification by imaging methods: a proposed classification. *Obes Res* 2003;11:5-16.
- Shi H, Strader AD, Woods SC, Seeley RJ. The effect of fat removal on glucose tolerance is depot specific in male and female mice. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2007; 293:E1012-20.
- Smith SR, Zachwieja JJ. Visceral adipose tissue: a critical review of intervention strategies. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1999;23:329-35.
- Smith SR, Bai F, Charbonneau C, Janderova L, Argyropoulos G. A promoter genotype and oxidative stress potentially link resistin to human insulin resistance. *Diabetes* 2003;52:1611-8.
- Snijder MB, Dekker JM, Visser M et al. Larger thigh and hiP circumferences are associated with better glucose tolerance: the Hoorn study. *Obes Res* 2003;11:104-11.
- Spanakis E, Gragnoli C. Successful medical management of status post-Roux-en-Y-gastric-bypass hyperinsulinemic hypoglycemia. *Obes Surg*. 2009;19:1333-4

- Strader AD, Clausen TR, Goodin SZ, Wendt D. Ileal interposition improves glucose tolerance in low dose streptozotocin-treated diabetic and euglycemic rats. *Obes Surg* 2009;19:96-104.
- Strauch B, Yu H. Atlas of microvascular surgery: anatomy and operative techniques. Thieme, 2006.
- Sugerman HJ. Effects of increased intra-abdominal pressure in severe obesity. *Surg Clin North Am* 2001;81:1063-75.
- Swarbrick MM, Stanhope KL, Austrheim-Smith IT et al. Longitudinal changes in pancreatic and adipocyte hormones following Roux-en-Y gastric bypass surgery. *Diabetologia* 2008;51:1901-11.
- Tamboli RA, Hajri T, Jiang A et al. Reduction in inflammatory gene expression in skeletal muscle from roux-en-y gastric bypass patients randomized to omentectomy. *PLoS ONE* 2011;6:e28577.
- Tchkonia T, Thomou T, Zhu Y ET AL. Mechanisms and metabolic implications of regional differences among fat depots. *Cell Metab* 2013;17:644-56.
- Thaler, J. P., Cummings, D. E. Hormonal and Metabolic Mechanisms of Diabetes Remission after Gastrointestinal Surgery. *Endocrinology* 2009;150: 2518-25.
- The Oxford Centre for Diabetes. Endocrinology & Metabolism. Diabetes Trial Unit. HOMA Calculator [acessado em Junho 2009]. Disponível em: <http://www.dtu.ox.ac.uk/>
- Thorne A, Lonnqvist F, Apelman J et al. A pilot study of long-term effects of a novel obesity treatment: omentectomy in connection with adjustable gastric banding. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2002;26:193-9.
- Trayhurn P, Bing C. Appetite and energy balance signals from adipocytes. *Phil Trans R Soc B* 2006;361:1237-1249.
- Vague J. La différenciation sexuelle, facteur de terminant des formes de l'obésité. *La Presse Med* 1947;30:339-340.

- Vague J. The degree of masculine differentiation of obesities: a factor determining predisposition to diabetes, atherosclerosis, gout and uric calculous disease. *Am J Clin Nut* 1956;4:20–34.
- Vohl MC, Sladek R, Robitaille J et al. A survey of genes differentially expressed in subcutaneous and visceral adipose tissue in men. *Obes Res* 2004;12:1217-22.
- Vozorova B, Stepan N, Lindsay RS et al. Low plasma adiponectin concentrations do not predict weight gain in humans. *Diabetes* 2002;51:2964-7.
- Wajchenberg BL. Subcutaneous and visceral adipose tissue: their relation to the metabolic syndrome. *Endocr Rev* 2000;21:697-738.
- Wallace TM, Levy JC, Matthews DR. Use and abuse of HOMA modeling. *Diabetes Care*. 2004;27(6):1487-95.
- Weese JL, Ottery FD, Emoto SE. Does omentectomy prevent malignant small bowel obstruction? *Clin Exp Metastasis* 1988;6:319-24.
- Weyer C, Funahashi T, Tanaka S et al. Hypoadiponectinemia in obesity and type 2 diabetes: close association with insulin resistance and hyperinsulinemia. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:1930-5.
- Wilkosz S, Ireland G, Khwaja N et al. A comparative study of the structure of human and murine greater omentum. *Anat Embryol (Berl)* 2005;209:251-61.
- World Health Organization. Definition, Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus and its Complications; Part 1: Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Geneva: WHO Department of Noncommunicable Disease Surveillance; 1999.
- Wu J, Ye H, Wang Y, Zhu Y, Xie Z, Zhan X. Comparative study of laparoscopic sleeve gastrectomy with and without partial enterectomy and omentectomy. *Surg Obes Relat Dis* 2012;8:275-80.
- Yamauchi T, Kamon J, Waki H et al. The fat-derived hormone adiponectin reverses insulin resistance associated with both lipodystrophy and obesity. *Nat Med* 2001;7:941-6.

- Yang WS, Lee WJ, Funahashi T et al. Weight reduction increases plasma levels of an adipose-derived anti-inflammatory protein, adiponectin. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:3815-9.
- Yang WS, Jeng CY, Wu TJ et al. Synthetic peroxisome proliferators-activated receptor gamma agonist, rosiglitazone, increases plasma levels of adiponectin in type 2 diabetic patients. *Diabetes Care* 25:376-80, 2002.
- Yamauchi T, Kamon J, Minokoshi Y et al. Adiponectin stimulates glucose utilization and fatty-acid oxidation by activating AMP-activated protein kinase. *Nat Med* 2002;8:1288-95.
- Yu JG, Javorschi S, Henever AL et al. The effect of thiazolidinediones on plasma adiponectin levels in normal, obese, and type 2 diabetic subjects. *Diabetes* 2002;51:2968-74.

7. ANEXOS

ANEXO 1 – Aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas.

ANEXO 2 – Artigo científico publicado pelo aluno, como requisito para a obtenção do título de Mestre em Clínica Médica, pela Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas.



**FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA**

✉ Caixa Postal 6111, 13083-970 Campinas, SP

☎ (0_19) 3788-8936

FAX (0_19) 3788-7187

🌐 www.fcm.unicamp.br/pesquisa/etica/index.html

✉ cep@fcm.unicamp.br

CEP, 15/08/05.
(Grupo III)

PARECER PROJETO: N° 286/2005
CAAE: 0106.0.146.000-05

I-IDENTIFICAÇÃO:

PROJETO: “EFEITOS DA REMOÇÃO CIRÚRGICA DE TECIDO ADIPOSE VISCERAL (OMENTECTOMIA) SOBRE A SENSIBILIDADE À INSULINA EM OBESOS GRAU III SUBMETIDOS A CIRURGIA BARIÁTRICA”.

PESQUISADOR RESPONSÁVEL: Bruno Geloneze Neto

INSTITUIÇÃO: Hospital de Clínicas/UNICAMP

APRESENTAÇÃO AO CEP: 13/06/2005

APRESENTAR RELATÓRIO EM: 28/06/06

II - OBJETIVOS

Avaliar o eventual efeito benéfico adicional da omentectomia em obesos mórbidos submetidos à cirurgia bariátrica.

III - SUMÁRIO

Selecionar 24 pacientes a serem submetidos à cirurgia bariátrica e, randomicamente, distribuí-los em 12 pacientes a serem submetidos à omentectomia e os outros remanescentes submetidos somente à cirurgia convencional.

IV - COMENTÁRIOS DOS RELATORES

Todas as informações quanto aos riscos e benefícios estão discriminados no Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (Grupo índice e grupo controle). O projeto apresenta bibliografia atualizada. Apresenta Orçamento no valor de R\$ 150.000,00 para material de consumo, com o auxílio financeiro da FAPESP.

Trata-se de estudo de altíssima relevância, muito bem documentado e adequadamente planejado, tanto no aspecto metodológico quanto na escolha das variáveis e no procedimento estatístico de avaliação das mesmas. Quanto ao aspecto ético, no entanto, merece o seguinte reparo: os autores demonstram que, muito provavelmente, a omentectomia será de efeito benéfico adicional; assim, impedir por randomização que alguns pacientes, durante a realização do estudo, dela não se beneficiem, compromete a condução ética do estudo, o qual merece o apoio para sua continuidade. Assim, sugere-se que constituam grupo controle aqueles pacientes que, convidados a participar do estudo, mediante o acréscimo da omentectomia em sua cirurgia,

neguem-se a tal, bem como os demais pacientes submetidos à cirurgia bariátrica após o "stopping" do procedimento em estudo.

Recomendamos a aprovação sem restrições, pois os autores acataram integralmente as sugestões nesta reapresentação do projeto.

V - PARECER DO CEP

O Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Ciências Médicas da UNICAMP, após acatar os pareceres dos membros-relatores previamente designados para o presente caso e atendendo todos os dispositivos das Resoluções 196/96 e complementares, bem como ter aprovado o Termo do Consentimento Livre e Esclarecido, assim como todos os anexos incluídos na Pesquisa, resolve aprovar sem restrições o Protocolo de Pesquisa supracitado.

O conteúdo e as conclusões aqui apresentados são de responsabilidade exclusiva do CEP/FCM/UNICAMP e não representam a opinião da Universidade Estadual de Campinas nem a comprometem.

VI - INFORMAÇÕES COMPLEMENTARES

O sujeito da pesquisa tem a liberdade de recusar-se a participar ou de retirar seu consentimento em qualquer fase da pesquisa, sem penalização alguma e sem prejuízo ao seu cuidado (Res. CNS 196/96 – Item IV.1.f) e deve receber uma cópia do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, na íntegra, por ele assinado (Item IV.2.d).

Pesquisador deve desenvolver a pesquisa conforme delineada no protocolo aprovado e descontinuar o estudo somente após análise das razões da descontinuidade pelo CEP que o aprovou (Res. CNS Item III.1.z), exceto quando perceber risco ou dano não previsto ao sujeito participante ou quando constatar a superioridade do regime oferecido a um dos grupos de pesquisa (Item V.3.).


O CEP deve ser informado de todos os efeitos adversos ou fatos relevantes que alterem o curso normal do estudo (Res. CNS Item V.4.). É papel do pesquisador assegurar medidas imediatas adequadas frente a evento adverso grave ocorrido (mesmo que tenha sido em outro centro) e enviar notificação ao CEP e à Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA – junto com seu posicionamento.

Eventuais modificações ou emendas ao protocolo devem ser apresentadas ao CEP de forma clara e sucinta, identificando a parte do protocolo a ser modificada e suas justificativas. Em caso de projeto do Grupo I ou II apresentados anteriormente à ANVISA, o pesquisador ou patrocinador deve enviá-las também à mesma junto com o parecer aprovatório do CEP, para serem juntadas ao protocolo inicial (Res. 251/97, Item III.2.e)

Relatórios parciais e final devem ser apresentados ao CEP, de acordo com os prazos estabelecidos na Resolução CNS-MS 196/96.

VII - DATA DA REUNIÃO

Homologado na VI Reunião Ordinária do CEP/FCM, em 28 de junho de 2005.


Prof. Dra. Carmen Silya Bertuzzo
PRESIDENTE DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA
FCM / UNICAMP

Acute Effect of Roux-En-Y Gastric Bypass on Whole-Body Insulin Sensitivity: A Study with the Euglycemic-Hyperinsulinemic Clamp

Marcelo M. O. Lima, José C. Pareja, Sarah M. Alegre, Sylka R. Geloneze, Steven E. Kahn, Brenno D. Astiarraga, Éinton A. Chaim, and Bruno Geloneze

Laboratory of Investigation on Metabolism and Diabetes/Gastrocentro (M.M.O.L., J.C.P., S.R.G., B.D.A., B.G.) and Departments of Surgery (J.C.P., E.A.C.) and Internal Medicine (S.M.A., B.D.A.), State University of Campinas (UNICAMP), Campinas, São Paulo, 13081-970, Brazil; and Division of Metabolism, Endocrinology, and Nutrition (S.E.K.), Department of Medicine, Veterans Affairs Puget Sound Health Care System and University of Washington, Seattle, Washington 98108

Context: Insulin resistance ameliorates after bariatric surgery, yet there is still a need for data on the acute effect of Roux-en-Y gastric bypass (RYGBP) on insulin sensitivity.

Objective: The objective of the study was to describe the acute effect of RYGBP on insulin sensitivity, measured by both the euglycemic-hyperinsulinemic clamp and homeostasis model assessment insulin resistance index (HOMA-IR).

Design and Setting: Evaluations were conducted before and 1 month after RYGBP at State University of Campinas (São Paulo, Brazil).

Patients: Patients included 19 premenopausal women with metabolic syndrome aged 35.3 (6.7) yr, body mass index 45.50 (3.74) kg/m² [mean (sd)]. Six had mild type 2 diabetes, seven impaired glucose tolerance, and six normal glucose tolerance.

Interventions and Main Outcome Measures: The volunteers underwent RYGBP either alone or combined with omentectomy. Euglycemic-hyperinsulinemic clamp, HOMA-IR, nonesterified fatty acids, leptin, ultrasensitive C-reactive protein, adiponectin, and IL-6 were assessed at baseline and 4.5 (0.9) wk postoperatively.

Results: Fasting glucose decreased [99.2 (13.1) to 83.6 (8.1) mg/dl, $P < 0.01$] along with a reduction in fasting insulin [30.4 (17.0) to 11.4 (6.3) mU/liter, $P < 0.01$]. M value did not improve postoperatively [25.82 (6.30) to 22.02 (6.05) $\mu\text{mol/kg}_{\text{FFM}} \cdot \text{min}$] despite of a decrease in body weight [114.8 (14.5) to 102.3 (14.5) kg, $P < 0.001$]. This finding was discordant to the observation of an improvement in HOMA-IR [3.85 (2.10) to 1.42 (0.76), $P < 0.01$]. Nonesterified fatty acids increased. Leptin and C-reactive protein decreased. IL-6 and adiponectin remained unchanged.

Conclusions: A month after RYGBP, fasting glucose metabolism improves independent of a change in peripheral insulin sensitivity. (*J Clin Endocrinol Metab* 95: 3871–3875, 2010)

Insulin resistance is related to the degree of obesity and decreases after weight loss (1, 2). Long-term, massive weight loss after bariatric surgery generally promotes a proportional increase in insulin sensitivity (IS)

(1). Moreover, the short-term postoperative improvements in IS and metabolic syndrome components, especially glucose tolerance, are greater than expected for the body mass index (BMI) change and have been pre-

ISSN Print 0021-972X ISSN Online 1945-7197
Printed in U.S.A.

Copyright © 2010 by The Endocrine Society

doi: 10.1210/jc.2010-0085 Received January 13, 2010. Accepted April 26, 2010.

First Published Online May 19, 2010

Abbreviations: BMI, Body mass index; BPD, biliopancreatic diversion; FFM, fat-free mass; GIR, glucose infusion rate; IS, insulin sensitivity; HOMA-IR, homeostasis model assessment insulin resistance index; MCRg, glucose metabolic clearance rate; MI, M adjusted for steady-state insulin; NEFA, nonesterified fatty acid; RYGBP, Roux-en-Y gastric bypass; us-CRP, ultrasensitive C-reactive protein.

sumed to be due to caloric restriction and an enhanced incretin effect (1).

The homeostasis model assessment insulin resistance index (HOMA-IR), a surrogate marker of IS, improves within the first month after different bariatric procedures (1, 3). In fact, nearly all of the long-term improvement in HOMA-IR observed after bariatric surgery occurs before clinically meaningful weight loss. Studies using the euglycemic-hyperinsulinemic clamp have demonstrated long-term (3 to >24 months) improvements in IS after Roux-en-Y gastric bypass (RYGBP) and biliopancreatic diversion (BPD) (4–6). However, few studies have assessed the shorter-term effects using the clamp technique after either BPD (7–9) or RYGBP (10).

In a 2-yr follow-up, our group previously showed a greater enhancement of IS after BPD compared with RYGBP (3). There is also evidence for even more dramatic differences between these two operations in the short term. After BPD, most of the long-term improvement was achieved within 7–10 d, before significant weight loss, in subjects with glucose tolerance ranging from normal to type 2 diabetes (7, 8). In contrast, it has been shown in nondiabetic subjects that HOMA-IR reduction was not accompanied by a change in IS measured using the clamp technique 14 d after RYGBP (10) or in subjects with glucose tolerance ranging from normal to diabetes using the frequently sampled iv glucose tolerance test 1 month after RYGBP (11). The authors of these studies hypothesized that hepatic IS (represented by HOMA-IR) improves earlier than peripheral IS (the main aspect of whole-body IS measured by the iv glucose tolerance test and clamp) after RYGBP.

RYGBP is the most performed obesity surgery worldwide, yet there is a need for specific data on the short-term effects of this technique on whole-body IS. The present study assessed the acute effects of RYGBP on IS, measured by both the euglycemic-hyperinsulinemic clamp and HOMA-IR, 1 month postoperatively across a range of glucose tolerance including type 2 diabetes. This work is a portion of a randomized trial on the long-term metabolic effects of total greater omentectomy, a potential ancillary procedure to obesity surgery.

Subjects and Methods

Nineteen grade III obese ($\text{BMI} \geq 40 \text{ kg/m}^2$), premenopausal women, aged 35.3 (6.7) yr [mean (SD)], with the metabolic syndrome based on International Diabetes Federation criteria (12), participated in a prospective trial that had been approved by the Institutional Ethics Review Board at State University of Campinas. All participants provided written informed consent before participation. They underwent a RYGBP between March 2006 and February 2008 and were randomized to simultaneously re-

ceive a total greater omentectomy ($n = 10$ of 19) to study its long-term metabolic effects (1, 6–8, and 12–18 months after surgery).

Subjects were classified by a standard oral glucose tolerance test as normal glucose tolerance ($n = 6$), impaired fasting glucose and impaired glucose tolerance ($n = 7$), and type 2 diabetes ($n = 6$), of whom three, four, and three, respectively, were randomized to omentectomy. Four diabetic subjects had been diagnosed within 1–3 yr, were not taking any glucose-lowering agent, and had a glycosylated hemoglobin less than 7%.

Evaluations were performed at baseline and 4.5 (0.9) wk after surgery for IS, biochemistry, anthropometric measures, and body composition, the latter by electric bioimpedance (Biodynamics Corp., Seattle, WA).

To quantify IS, a 180-min euglycemic-hyperinsulinemic clamp (4) was performed. For this, a primed continuous iv insulin infusion ($40 \text{ mU/m}^2 \cdot \text{min}$) was administered. Fasting glycemia was maintained (variation < 5%) by a variable rate glucose infusion and blood glucose determination (glucose oxidase) every 5 min by YSI 2700 biochemistry analyzer (Yellow Springs Inc., Yellow Springs, OH). If fasting hyperglycemia was present, it was corrected to a target of 100 mg/dl by the initial iv insulin infusion. IS was calculated as the glucose infusion rate (GIR) in the last 60 min (steady state), corrected for the glucose distribution space and adjusted to fat-free mass (FFM), resulting in the M value. Other indexes of IS were calculated from the M value: glucose metabolic clearance rate ($\text{MCRg} = \text{M}/\text{steady state glycemia}$) and M adjusted for steady-state insulin (M/I).

HOMA-IR was calculated using the HOMA Calculator (version 2.2.2, <http://www.dtu.ox.ac.uk>) (13).

Serum samples were analyzed for basal and steady-state insulin (ELISA; Bayer Corp., Tarrytown, NY) as well as basal levels of nonesterified fatty acids (NEFAs; ELISA; Wako Chemicals, Richmond, VA), leptin, ultrasensitive C-reactive protein (us-CRP), IL-6, and adiponectin (ELISA; R&D Systems Inc., Minneapolis, MN).

SPSS (version 12; SPSS Inc., Chicago, IL) was used for statistical analysis. Wilcoxon signed-rank tests were used to compare baseline to postsurgery data; Mann-Whitney *U* tests to compare omentectomy subgroups and Kruskal-Wallis tests to compare glucose tolerance subgroups. Pearson correlation coefficient was used to assess bivariate correlations. Data are presented as mean and SD [mean (SD)]. Postsurgery change in the variables was calculated as the percent difference from baseline values. Statistical significance was assumed if $P < 0.05$.

Results

The anthropometric and metabolic variables at baseline and a month after surgery are presented in Table 1. The subgroups based on omentectomy had similar changes in the variables aside from omentectomy being associated with slightly greater weight loss [-12.6% (2.5%) *vs.* -9.3% (2.5%), $P < 0.05$]. Thus, we analyzed the pooled data of the whole group of operated subjects.

Both fasting glucose and insulin decreased so that there was a significant reduction in HOMA-IR [-55.0% (30.6%), $P = 0.01$] in all subjects except two, in whom it remained unchanged (one had normal glucose tolerance

TABLE 1. Anthropometric and metabolic variables at baseline and 1 month after RYGBP in the whole group or based on omentectomy

Variables	Whole group (n = 19) [mean (sd)]		Omentectomy (n = 10) [mean (sd)]		Control (n = 9) [mean (sd)]	
	Baseline	After surgery	Baseline	After surgery	Baseline	After surgery
Body weight (kg)	114.8 (14.5)	102.3 (14.5) ^a	115.0 (14.0)	100.8 (14.5) ^a	114.6 (15.9)	104.0 (15.1) ^a
BMI (kg/m ²)	45.5 (3.7)	40.5 (4.2) ^a	45.0 (4.4)	39.4 (4.7) ^a	46.1 (3.0)	41.8 (3.2) ^a
FFM (kg)	64.1 (7.7)	58.9 (7.3) ^a	64.2 (7.1)	58.8 (7.4) ^a	64.1 (8.7)	59.0 (7.6) ^a
Fat mass (kg)	50.3 (7.8)	43.4 (7.9) ^a	50.4 (8.2)	42.0 (7.8) ^a	50.1 (7.7)	44.9 (8.2) ^b
Fat mass (%)	43.7 (2.2)	42.3 (2.7) ^b	43.7 (2.6)	41.5 (2.5) ^b	43.7 (1.8)	43.0 (2.8)
Fasting glucose (mg/dl)	99.2 (13.1)	83.6 (8.1) ^a	101.1 (18.0)	83.7 (11.2) ^c	100.3 (13.3)	84.9 (6.5) ^a
Fasting insulin (mU/liter)	30.4 (17.0)	11.4 (6.3) ^a	26.9 (13.5)	11.6 (7.5) ^a	34.2 (20.3)	11.3 (5.0) ^b
HOMA-IR	3.85 (2.10)	1.42 (0.76) ^a	3.64 (1.93)	1.59 (0.82) ^a	4.09 (2.48)	1.44 (0.67) ^a
M ($\mu\text{mol/kg}_{\text{FFM}} \cdot \text{min}$)	25.8 (6.3)	22.0 (6.1)	28.2 (6.5)	22.4 (8.3)	23.2 (5.3)	22.7 (3.5)
GIR ($\mu\text{mol/kg} \cdot \text{min}$)	16.2 (4.5)	13.7 (5.0)	15.8 (3.7)	12.5 (4.9)	13.0 (3.0)	12.9 (2.2)
MCRg ($\text{ml/kg}_{\text{FFM}} \cdot \text{min}$)	4.9 (1.4)	4.7 (1.5)	5.5 (3.5)	4.8 (2.5)	4.3 (2.7)	4.7 (3.8)
M/I [$(\mu\text{mol/kg}_{\text{FFM}} \cdot \text{min} \cdot \text{pmol} \cdot \text{liter}) \cdot 10^{-3}$]	34.0 (15.1)	34.6 (14.0)	34.9 (15.3)	32.7 (13.8)	27.8 (11.1)	32.0 (10.3)
Steady-state glucose (mg/dl)	94.4 (8.8)	84.7 (8.2) ^b	92.7 (7.8)	82.7 (10.6) ^b	97.7 (10.1)	86.5 (3.7) ^b
Steady-state insulin (mU/liter)	151.6 (48.7)	121.9 (33.0) ^b	148.7 (51.9)	119 (39.1) ^b	154.8 (47.8)	124.8 (27.7)
Adiponectin ($\mu\text{g/ml}$)	5.22 (3.33)	6.04 (3.64)	6.46 (3.67)	6.12 (3.34)	4.08 (2.68)	6.29 (4.22)
Leptin (ng/ml) ^d	73.39 (39.00)	40.52 (30.88) ^a	54.70 (25.9)	28.7 (24.23) ^b	97.7 (40.3)	54.02 (34.97) ^c
IL-6 (pg/ml)	3.10 (2.20)	4.25 (5.72)	2.50 (1.43)	4.63 (7.85)	4.00 (4.16)	4.16 (2.69)
us-CRP (mg/dl)	1.37 (0.67)	0.77 (0.63) ^a	1.16 (0.63)	0.76 (0.81)	1.64 (0.69)	0.83 (0.42) ^b
NEFAs (mg/dl)	67.96 (25.66)	98.98 (43.43) ^a	71.63 (20.87)	106.88 (42.30) ^b	56.40 (25.94)	96.16 (45.40)

Control, RYGBP without omentectomy; M, clamp insulin sensitivity index (GIR adjusted to FFM).

^a $P < 0.01$, Wilcoxon test (after surgery vs. baseline).

^b $P < 0.05$, Wilcoxon test (after surgery vs. baseline).

^c $P = 0.05$, Wilcoxon test (after surgery vs. baseline).

^d There was a difference in the leptin values between the subgroups ($P < 0.05$, Mann-Whitney U test) both at baseline and after surgery but not in its change.

and the other diabetes). In contrast, IS (M value) did not improve postoperatively, despite a significant decrease in body weight (Table 1). Adjustments of the M value for the steady-state insulin or steady-state glucose, expressed respectively as M/I or MCRg (Table 1), did not alter the findings and even increased the spread of the results. There was no relationship between the postoperative change in steady-state insulin and change in M value. Despite no change in the average M value, it did improve in four subjects (+27 to +58%), decreased in nine (−19 to −68%), and was considered stable in six (−11 to +7%) based on the intrasubject variability of approximately 10% found in the literature (14).

Table 2 presents the data based on glucose tolerance subgroups. The changes in the variables were not different among subgroups with the exception of fasting glucose ($P < 0.05$). Type 2 diabetes remitted within the first month after surgery in all cases based on the fasting glucose, and 3 months after surgery, all had a glycosylated hemoglobin less than 6%.

IS (M value and HOMA-IR) did not correlate with body weight, BMI, FFM, fat mass, or percentage of body fat either before or after surgery. Also, the change in IS did not correlate with the change in these variables.

After surgery, NEFAs increased, leptin and us-CRP decreased, and there was no significant change in IL-6 and adiponectin (Table 1). Leptin was lower in the omentectomy subgroup both at baseline and after surgery but the change was similar between the subgroups (Table 1). None of these variables correlated with each other or the M value, HOMA-IR, fasting insulin, and glucose, either before or after surgery. Their baseline and postsurgery values and change did not correlate with the change in IS.

Discussion

This study represents the first description of the acute effect of RYGBP on whole-body IS using the gold standard method, the euglycemic-hyperinsulinemic clamp, across a range of glucose tolerance including type 2 diabetes. IS measured by the clamp did not increase within a month after surgery among premenopausal women. This finding was discordant to the observation of an improvement in HOMA-IR. Because HOMA represents essentially hepatic IS, whereas M is more a measure of peripheral IS, this suggests differential effects in the short period after

TABLE 2. Main anthropometric and metabolic variables at baseline and 1 month after RYGBP based on glucose tolerance category

Variables	Normal tolerance (n = 6) [mean (sd)]		Impaired tolerance (n = 7) [mean (sd)]		Type 2 diabetes (n = 6) [mean (sd)]	
	Baseline	After surgery	Baseline	After surgery	Baseline	After surgery
Body weight (kg)	113.1 (9.7)	100.3 (11.4) ^a	119.8 (12.0)	107.3 (10.7) ^a	110.7 (20.8)	98.5 (20.7) ^a
BMI (kg/m ²)	43.6 (3.0)	38.7 (4.0) ^a	47.7 (4.0)	42.8 (4.1) ^a	44.9 (3.2)	39.8 (3.8) ^a
Fasting glucose (mg/dl)	86.2 (4.4)	85.0 (5.2)	100.9 (7.1)	86.8 (8.5) ^a	115.0 (16.9)	80.7 (12.4) ^a
Fasting insulin (mU/liter)	23.8 (7.7)	12.5 (8.7) ^a	29.9 (15.2)	12.6 (6.2) ^a	37.5 (24.3)	8.9 (2.9) ^a
HOMA-IR	2.89 (1.05)	1.57 (0.99) ^a	4.25 (2.14)	1.79 (0.70) ^a	4.36 (2.9)	1.16 (0.34) ^a
GIR (μmol/kg · min)	16.5 (3.0)	12.7 (5.4)	12.4 (2.9)	11.7 (2.9)	14.8 (4.0)	14.2 (2.0)
M (μmol/kg _{FFM} · min)	28.9 (5.4)	21.5 (9.1)	22.6 (5.5)	20.8 (4.5)	26.5 (7.3)	25.7 (4.4)
MCRg (ml/kg _{FFM} · min)	6.0 (1.3)	4.5 (1.8) ^a	4.1 (0.8)	4.3 (1.1)	4.8 (1.4)	5.7 (1.3)
M/I [(μmol/kg _{FFM} · min · pmol · liter) · 10 ⁻³]	36.4 (6.1)	28.2 (12.2) ^a	26.7 (9.3)	32.2 (12.3)	32.4 (21.5)	37.5 (11.0)
Steady-state glucose (mg/dl)	87.4 (6.7)	85.3 (3.3)	98.2 (10.7)	87.7 (7.4)	99.2 (3.5)	79.3 (11.0) ^a
Steady-state insulin (mU/liter)	133.5 (24.7)	134.1 (34.8)	155.3 (57.9)	116.2 (34.6) ^a	165.3 (57.2)	115.2 (31.2)

M, Clamp insulin sensitivity index (GIR adjusted for FFM).

^a $P < 0.05$, Wilcoxon test (after surgery vs. baseline).

RYGBP and is in keeping with the known differential IS of the liver and peripheral tissues (13).

The reason(s) for our observation of no change in IS with the clamp study is unclear. One possible explanation relates to body composition. Both fat and FFM loss contributed largely to the initial weight reduction and the percentage of body fat remaining was still high. Moreover, obesity indexes did not correlate with IS, indicating that other factors likely determine IS in individuals with such extreme fat mass and with limited postsurgery change.

HOMA-IR mainly reflects the interaction between hepatic glucose output and insulin secretion in the fasting state (15). During the clamp, in the insulin-stimulated state, peripheral tissues account for approximately 90% of glucose disposal, more than half occurring in skeletal muscle (14). Caloric restriction has been proposed as a major contributor to the acute decrease in HOMA-IR (1, 3). Under conditions of negative energy balance, glucose disposal (mostly insulin independent) exceeds carbohydrate intake, thereby restricting the glucose pool and more specifically hepatic glycogen (16). Peripheral insulin-mediated glucose disposal might eventually decrease due to preferential fatty acid oxidation in skeletal muscles (16).

Selective improvement of hepatic IS regardless of peripheral change after a very low-calorie diet has been demonstrated in studies using the euglycemic-hyperinsulinemic clamp (17). Variability in intramyocellular lipid depletion, in contrast to a more uniform intrahepatic lipid reduction (17, 18), could account for the divergences observed in the present study. Major lipid malabsorption and intramyocellular lipid depletion are distinct effects of BPD (1, 19), which might enhance IS in skeletal muscle earlier than occurs with RYGBP.

The design of our study has some limitations, although none bear on our findings. First, we did not perform radioisotope-labeled glucose clamp studies that can differentiate changes in hepatic *vs.* peripheral IS and studies that assess substrate use. Second, we did not include a BDP arm for a direct comparison with RYGBP. Third, we studied only premenopausal women so cannot be sure that our results apply to postmenopausal women and men, although there is no reason to believe that would be the case. Lastly, the small number of subjects within subgroups by glucose tolerance make across-group comparisons unreliable and will require further study.

In summary, our data suggest that RYGBP affects hepatic glucose metabolism earlier than peripheral insulin action, which differs from observations after BPD. These findings underscore that the outcomes of the various bariatric techniques differ, and there are likely many that have not yet been identified, some of which could provide insights and new approaches to the treatment of obesity, diabetes, and related disorders.

Acknowledgments

Address all correspondence and requests for reprints to: Marcelo M. O. Lima, M.D., LIMED/Gastrocentro, R. Carlos Chagas, 420, Cidade Universitária, State University of Campinas (UNICAMP), Campinas, São Paulo, 13081-970, Brazil. E-mail: endo.marcelolima@hotmail.com.

This work was supported by Fundação de Apoio à Pesquisa do Estado de São Paulo, São Paulo, Brazil (Protocol 05/58627-2) and in part by the U.S. Department of Veterans Affairs. This study is registered at www.clinicaltrials.gov (NCT00545805).

Disclosure Summary: The authors disclose no conflict of interest.

References

1. Ferrannini E, Mingrone G 2009 Impact of different bariatric surgical procedures on insulin action and beta-cell function in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 32:514–520
2. Geloneze B, Tambascia MA, Pareja JC, Repetto EM, Magna LA 2001 The insulin tolerance test in morbidly obese patients undergoing bariatric surgery. *Obes Res* 9:763–769
3. Ballantyne GH, Farkas D, Laker S, Wasielewski A 2006 Short-term changes in insulin resistance following weight loss surgery for morbid obesity: laparoscopic adjustable gastric banding versus laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass. *Obes Surg* 16:1189–1197
4. Muscelli E, Mingrone G, Camastra S, Manco M, Pereira JA, Pareja JC, Ferrannini E 2005 Differential effect of weight loss on insulin resistance in surgically treated obese patients. *Am J Med* 118:51–57
5. Geloneze B, Pereira JA, Pareja JC, Lima MM, Lazarin MA, Souza IC, Tambascia MA, Chaim E, Muscelli E 2009 Overcoming metabolic syndrome in severe obesity: adiponectin as a marker of insulin sensitivity and HDL-cholesterol improvements after gastric bypass. *Arq Bras Endocrinol Metab* 53:293–300
6. Rosa G, Mingrone G, Manco M, Euthine V, Gniuli D, Calvani R, Calvani M, Favuzzi AM, Castagneto M, Vidal H 2007 Molecular mechanisms of diabetes reversibility after bariatric surgery. *Int J Obes (Lond)* 31:1429–1436
7. Guidone C, Manco M, Valera-Mora E, Iaconelli A, Gniuli D, Mari A, Nanni G, Castagneto M, Calvani M, Mingrone G 2006 Mechanisms of recovery from type 2 diabetes after malabsorptive bariatric surgery. *Diabetes* 55:2025–2031
8. Mari A, Manco M, Guidone C, Nanni G, Castagneto M, Mingrone G, Ferrannini E 2006 Restoration of normal glucose tolerance in severely obese patients after bilio-pancreatic diversion: role of insulin sensitivity and β cell function. *Diabetologia* 49:2136–2143
9. Salinari S, Bertuzzi A, Asnaghi S, Guidone C, Manco M, Mingrone G 2009 First-phase insulin secretion restoration and differential response to glucose load depending on the route of administration in type 2 diabetic subjects after bariatric surgery. *Diabetes Care* 32:375–380
10. Campos GM, Rabl C, Peeva S, Ciovica R, Rao M, Schwarz JM, Havel P, Schambelan M, Mulligan K 2010 Improvement in peripheral glucose uptake after gastric bypass surgery is observed only after substantial weight loss has occurred and correlates with the magnitude of weight loss. *J Gastrointest Surg* 14:15–23
11. Lin E, Phillips LS, Ziegler TR, Schmotzer B, Wu K, Gu LH, Khaitan L, Lynch SA, Torres WE, Smith CD, Gletsu-Miller N 2007 Increases in adiponectin predict improved liver, but not peripheral, insulin sensitivity in severely obese women during weight loss. *Diabetes* 56:735–742
12. Alberti KG, Zimmet P, Shaw J 2006 Metabolic syndrome—a new world-wide definition. A Consensus Statement from the International Diabetes Federation. *Diabet Med* 23:469–480
13. Rizza RA, Mandarino LJ, Gerich JE 1981 Dose-response characteristics for effects of insulin on production and utilization of glucose in man. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 240:E630–E639
14. Groop LC, Widén E, Ferrannini E 1993 Insulin resistance and insulin deficiency in the pathogenesis of type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus: errors of metabolism or of methods? *Diabetologia* 36:1326–1331
15. Tripathy D, Almgren P, Tuomi T, Groop L 2004 Contribution of insulin-stimulated glucose uptake and basal hepatic insulin sensitivity to surrogate measures of insulin sensitivity. *Diabetes Care* 27:2204–2210
16. Markovic TP, Jenkins AB, Campbell LV, Furler SM, Kraegen EW, Chisholm DJ 1998 The determinants of glycemic responses to diet restriction and weight loss in obesity and NIDDM. *Diabetes Care* 21:687–694
17. Petersen KF, Dufour S, Befroy D, Lehrke M, Hendler RE, Shulman GI 2005 Reversal of nonalcoholic hepatic steatosis, hepatic insulin resistance, and hyperglycemia by moderate weight reduction in patients with type 2 diabetes. *Diabetes* 54:603–608
18. Lara-Castro C, Newcomer BR, Rowell J, Wallace P, Shaughnessy SM, Munoz AJ, Shiflett AM, Rigsby DY, Lawrence JC, Bohning DE, Buchthal S, Garvey WT 2008 Effects of short-term very low-calorie diet on intramyocellular lipid and insulin sensitivity in nondiabetic and type 2 diabetic subjects. *Metabolism* 57:1–8
19. Greco AV, Mingrone G, Giancaterini A, Manco M, Morroni M, Cinti S, Granzotto M, Vettor R, Camastra S, Ferrannini E 2002 Insulin resistance in morbid obesity: reversal with intramyocellular fat depletion. *Diabetes* 51:144–151